

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŐI AKCİĞER KANSERİ'nde GENETİK MUTASYONLAR ve TEDAVİLER

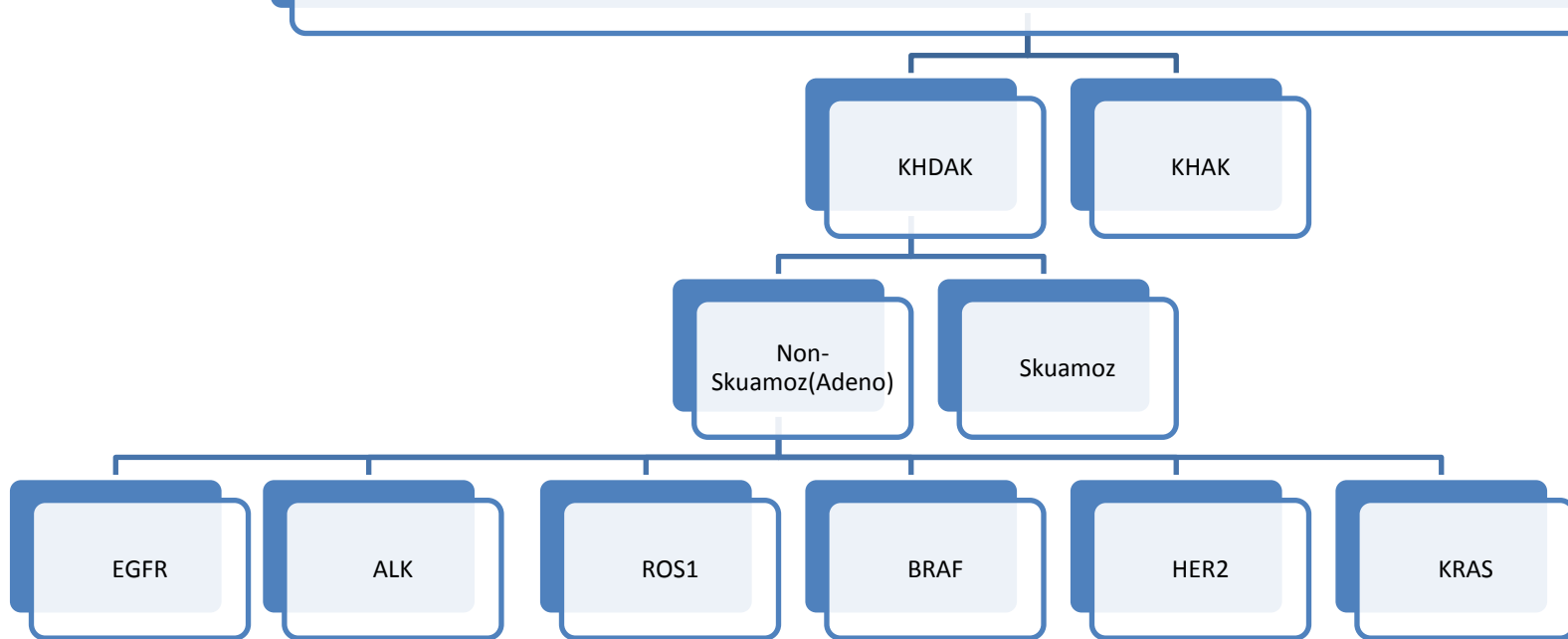
Dr. Meral GÜNALDI

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Florya Liv Hastanesi

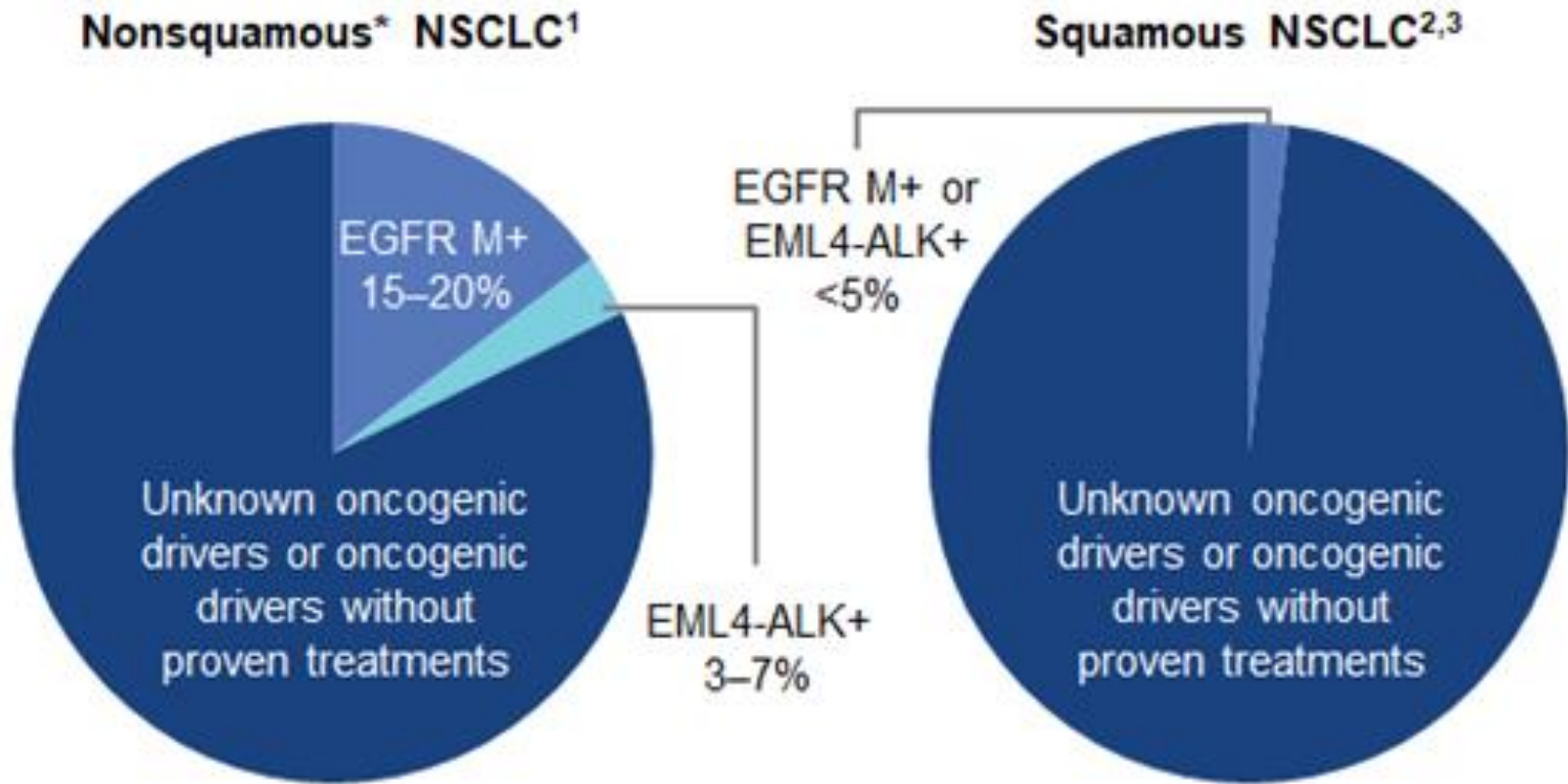
SUNUM PLANI

- Genetik mutasyonlar
- Metastatik akciğer adenokarsinom mutasyonlar ve tedavi
- Metastatik Skuamoz hücreli akciğer kanserinde mutasyonlar ve tedavi

Akciğer Kanseri

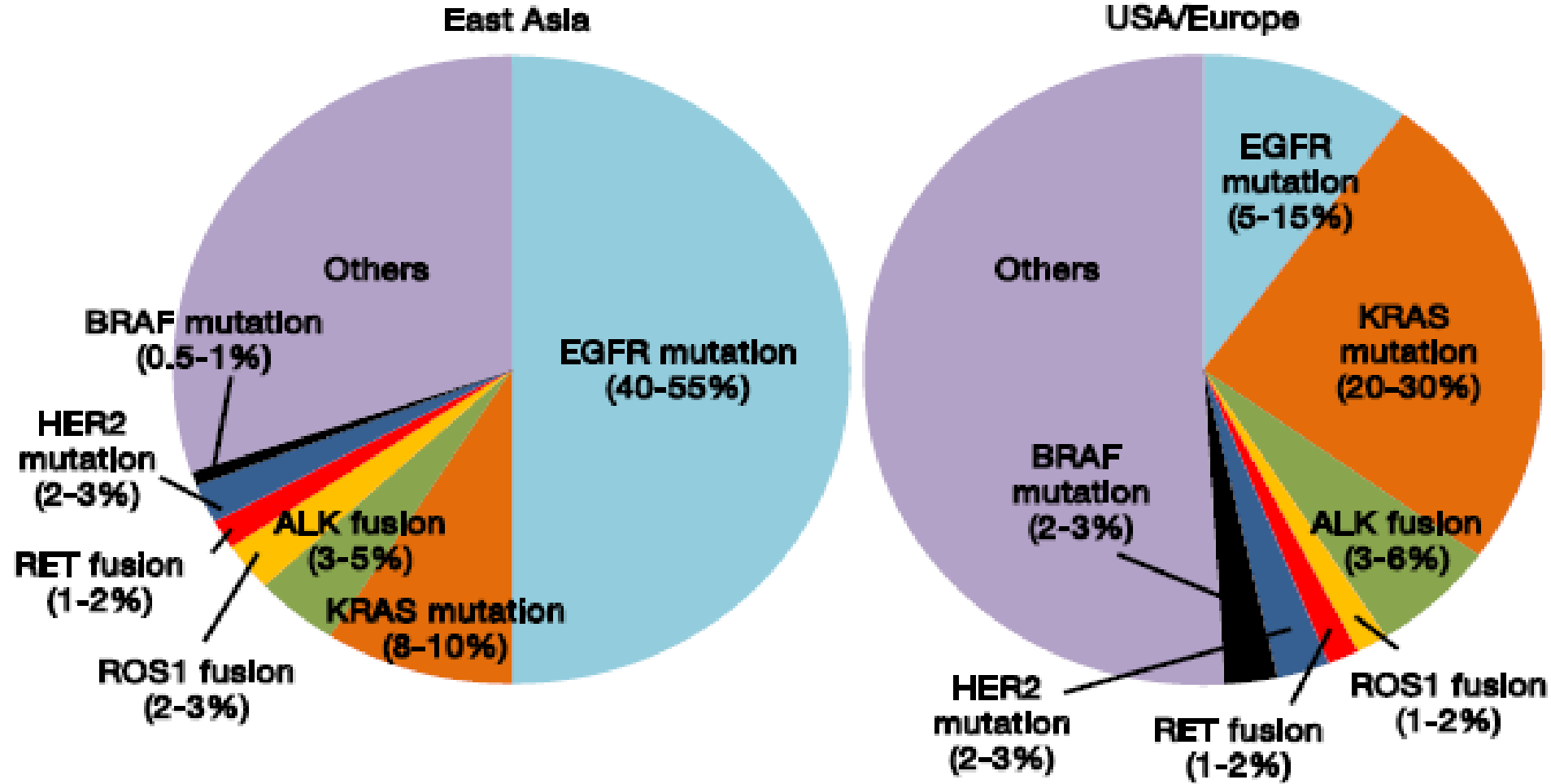


Metastatik KHDAK genetik mutasyon dağılımı



AKCİĞER ADENOKARSİNOM GENETİK MUTASYON

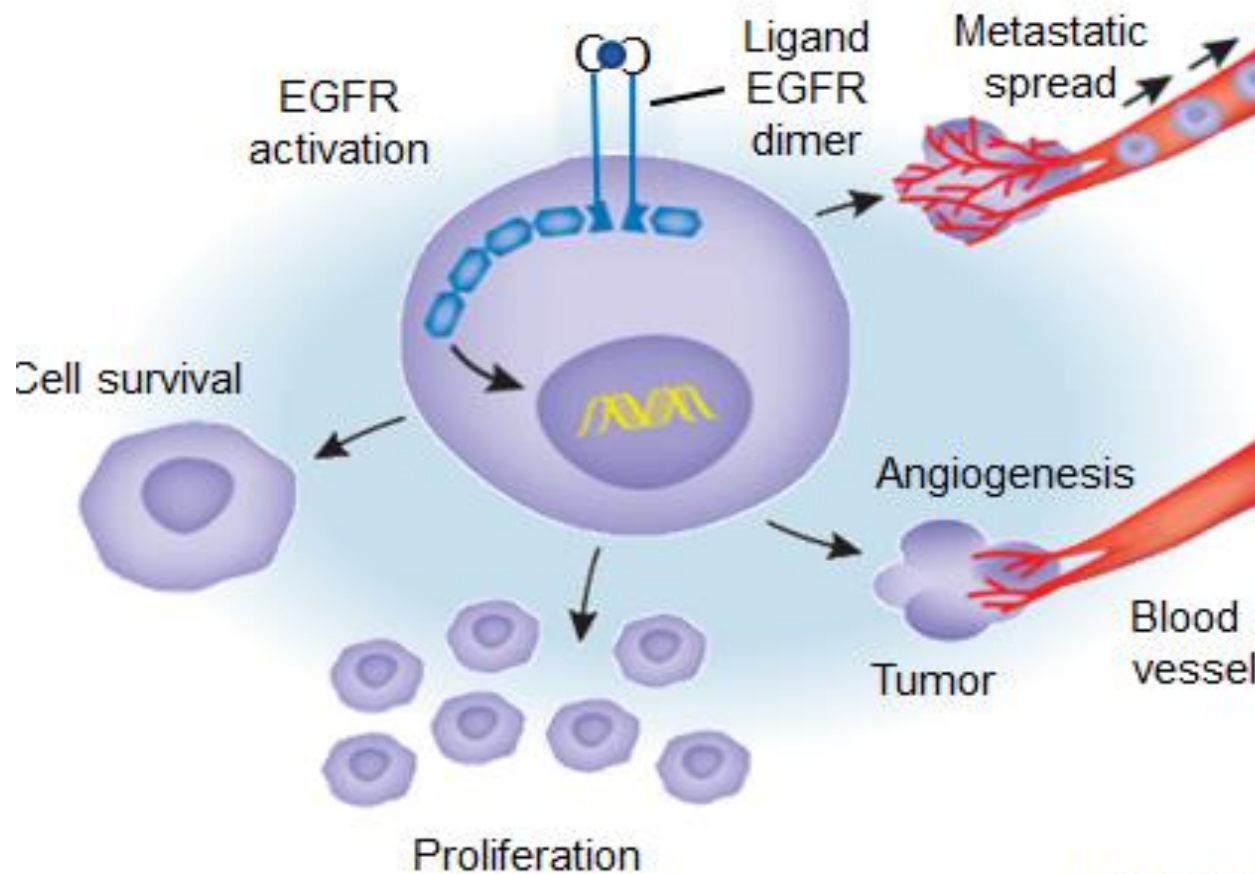
Adenokarsinom Mutasyon Dağılımı



Çift mutasyon sıklığı nadirdir (< 3%)

EGFR

EGFR



Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd

EGFR, epidermal growth factor receptor;
NSCLC, non-small cell lung cancer
Figure reproduced from ref 1

1. Jakobovits A et al. *Nat Biotechnol* 2007;25:1134–43

EGFR

- **Sık görüldüğü durumlar:**
 - Kadın
 - Sigara içmemiş/eski hafif içici
 - Doğu Asya ırkı
 - Adenokarsinom
- Yaygın EGFR mutasyonları EGFR geninin tirozin kinaz alanında lokalizedir (exon 18-21)
- En yaygın ilaca duyarlı mutasyonlar (%85-90)
 - Ekson 19'da delesyon (del 746-A750)
 - Ekson 21'de nokta mutasyonu (**L858R**)
 - Ekson 20 mutasyonu en sık direnç gelişen mutasyon (**T790**)
 - T790 mut (-) leştikten sonra ise yeni tersiyer direnç mutasyonları (C797S)

EGFR (+) KHDAAK de tedavi

1. jenerasyon TKI

- Gefitinib
- Erlotinib

2. jenerasyon TKI

- Afatinib
- Dacomitinib

3. jenerasyon TKI

- Osimertinib
- ASP8273
- nazartinib (EGF816)
- Avitinib
- PF-06747775
- HS-10296

Anti-EGFR Ajanlar

- Gefitinib ve Erlotinib, EGFR (HER1) reversibl tirozin kinaz inhibitörü
- Afatinib, EGFR, HER2 ve ErbB4 potent ve selektif inhibitörüdür, irreversibl etkilidir.

Mutation	Wild Type	Activated	Resistance		
	Wild Type H1666	L858R H3255	L858R/T790M NCI1975	Target	Binding Mode
Afatinib	60	0.7	99	ErbB Family	Irreversible
Gefitinib	157	5	>4000	EGFR	Reversible
Erlotinib	110	40	>4000	EGFR	Reversible

EC₅₀ [nM] values for the inhibitory activities of different compounds on the proliferation of NSCLC cells with *EGFR* mutations.

EGFR

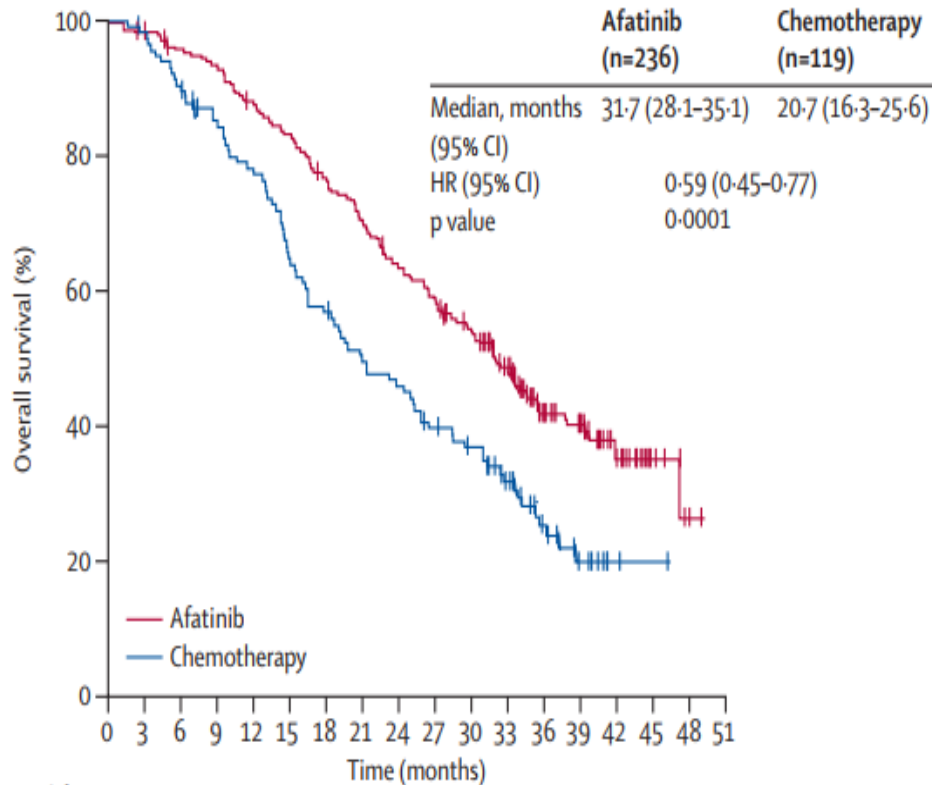
EGFR MUT (+) KHDAK 1. SERİ TEDAVİDE PLATİNUM BAZLI TEDAVİLERLE EGFR TKİ LERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ÇALIŞMALARI

Çalışma	N	Tedavi	RR (%)	Median PFS(m)	Median OS
NEJ002	230	Gefitinib vs Pacli/Carbo	74 vs 31	10.8 vs 5.4 (P<0.001)	30.5 vs 23.6, HR: 0.89
WJTOG	177	Gefitinib vs Dose/Sisp	62 vs 32	9.2 vs 6.3 (P<0.001)	36 vs 39, HR: 1.25
EURTAC	174	Erlotinibvs PlatinliKT	58 vs 15	9.7 vs 5.2 (P<0.0001)	19.3 vs 19.5, HR: 0.93
OPTIMAL	165	Erlotinibvs Gem/Karbo	83 vs 36	13.1 vs 4.6 (P<0.0001)	30.4 vs 31.5, HR: 1.065
LUX-Lung 3	345	<u>Afatinib vs Pem/Sisp</u>	61 vs 22	11.1 vs 6.9 (P<0.0004)	28.2 vs 28.2, HR: 0.88
LUX-Lung 6	364	<u>Afatinib vs Gem/Sisp</u>	67 vs 23	11.0 vs 5.6	23.1 vs 23.5, HR: 0.93

PFS ve RR de anlamlı artış

Mutasyon tipleri önemli mi?

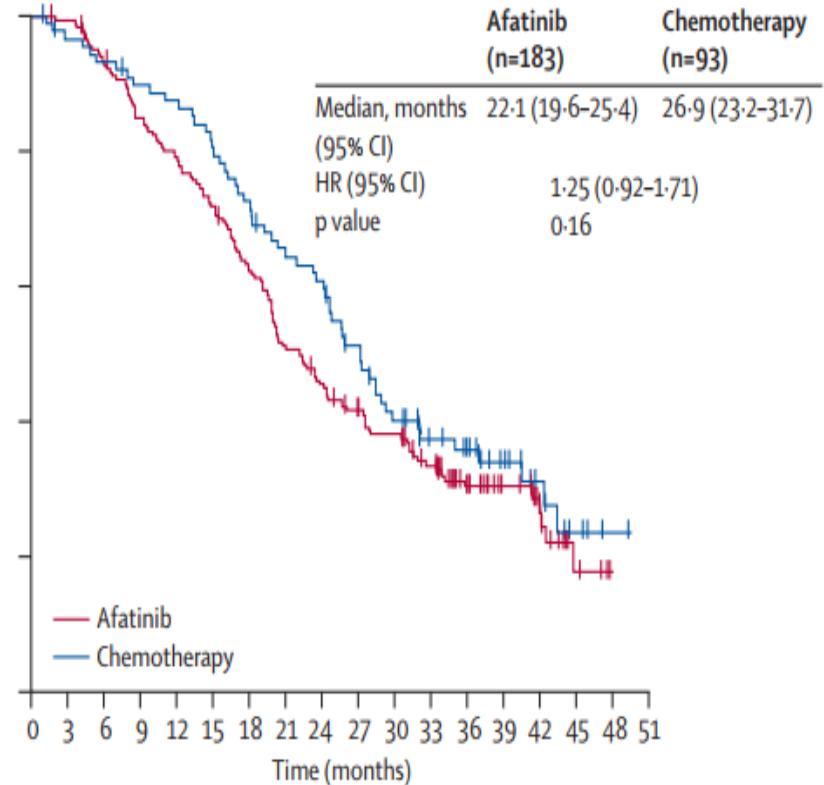
del19



Number at risk

Afatinib	236	230	223	217	202	192	173	160	145	131	117	90	50	38	22	6	1	0
Chemotherapy	119	113	103	95	87	72	63	55	51	43	38	27	14	9	1	1	0	0

L858R – exon 21



Afatinib	183	181	167	154	141	128	111	91	80	70	64	51	27	20	11	3	0	0
Chemotherapy	93	86	82	78	75	69	61	55	50	40	32	25	20	14	9	4	1	0

Hangi anti-EGFR ?

LUX-Lung 7

Afatinib vs Gefitinib

- Stage IIIb/IV adenocarcinoma of the lung
- EGFR mutation (Del19 and/or L858R) in the tumour tissue*
- No prior treatment for advanced/metastatic disease
- ECOG PS 0/1

1:1

Stratified by

- Mutation type (Del19/L858R)
- Brain metastases (present/absent)

Afatinib 40 mg
once daily†

Gefitinib 250 mg
once daily

Primary endpoints:

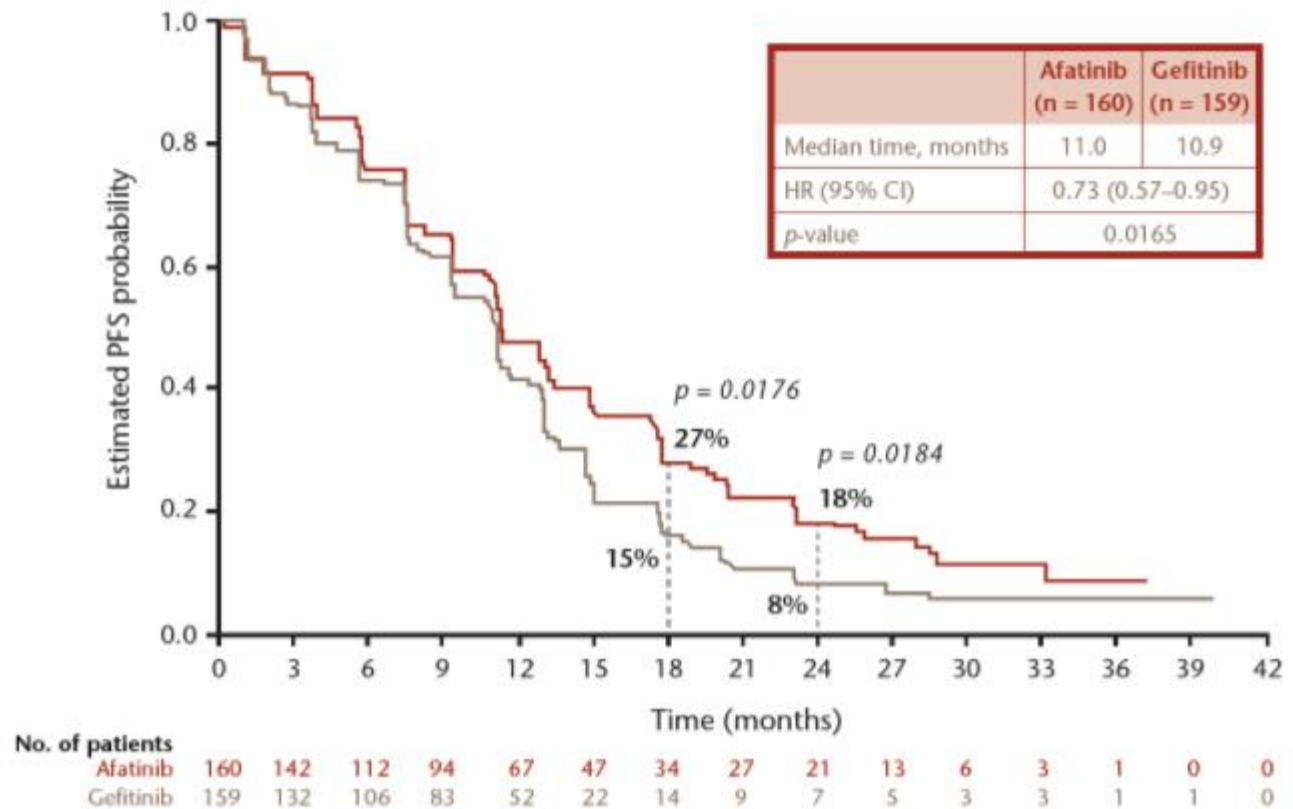
- PFS (independent)
- TTF
- OS

Secondary endpoints:

- ORR
- Time to response
- Duration of response
- Duration of disease control
- Tumour shrinkage
- HRQoL
- Safety

LUX-Lung 7

319 hasta
160 Afatinib
159 Gefitinib



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival

DACOMITINIB

Gefitinib duyarlı ve dirençli
HER1/EGFR,
HER2,
HER4
EGFR T790M inhibitörü

- 2 Faz II (ARCHER 1009 ve NCIC CTG BR.26) çalışmada : KT almış-EGFR mutant-KHDAK Adeno ca hastalarda **Erlotinib vs Dacomitinib** çalışmasında PFS anlamlı saptanmadı.

ARCHER 1050

Dacomitinib vs Gefitinib

ARCHER 1050: Study Design

- Phase III randomized open-label study to evaluate dacomitinib as an alternative first-line treatment for patients with advanced NSCLC with an *EGFR*-activating mutation

- Advanced NSCLC with *EGFR*-activating mutation(s)
- No prior systemic treatment of advanced NSCLC
- No CNS metastasis
- No prior *EGFR* TKI or other TKI
- ECOG PS 0,1

N=452

R
1:1

Dacomitinib
45 mg PO QD
(N=227)

Gefitinib
250 mg PO QD
(N=225)

Stratification factors

Race (inc. Asian vs non-Asian)

EGFR mutation type
(exon 19 vs 21)

Primary endpoint

PFS by blinded independent review (IR)

- ≥256 PFS events
- PFS HR ≤ 0.667 (50%↑)
- 90% power
- 1-sided $\alpha = 0.025$
- mPFS: 14.3 vs 9.5 months

Secondary endpoints

PFS (investigator assessed),
ORR, DOR,
TTF, OS, Safety, PROs

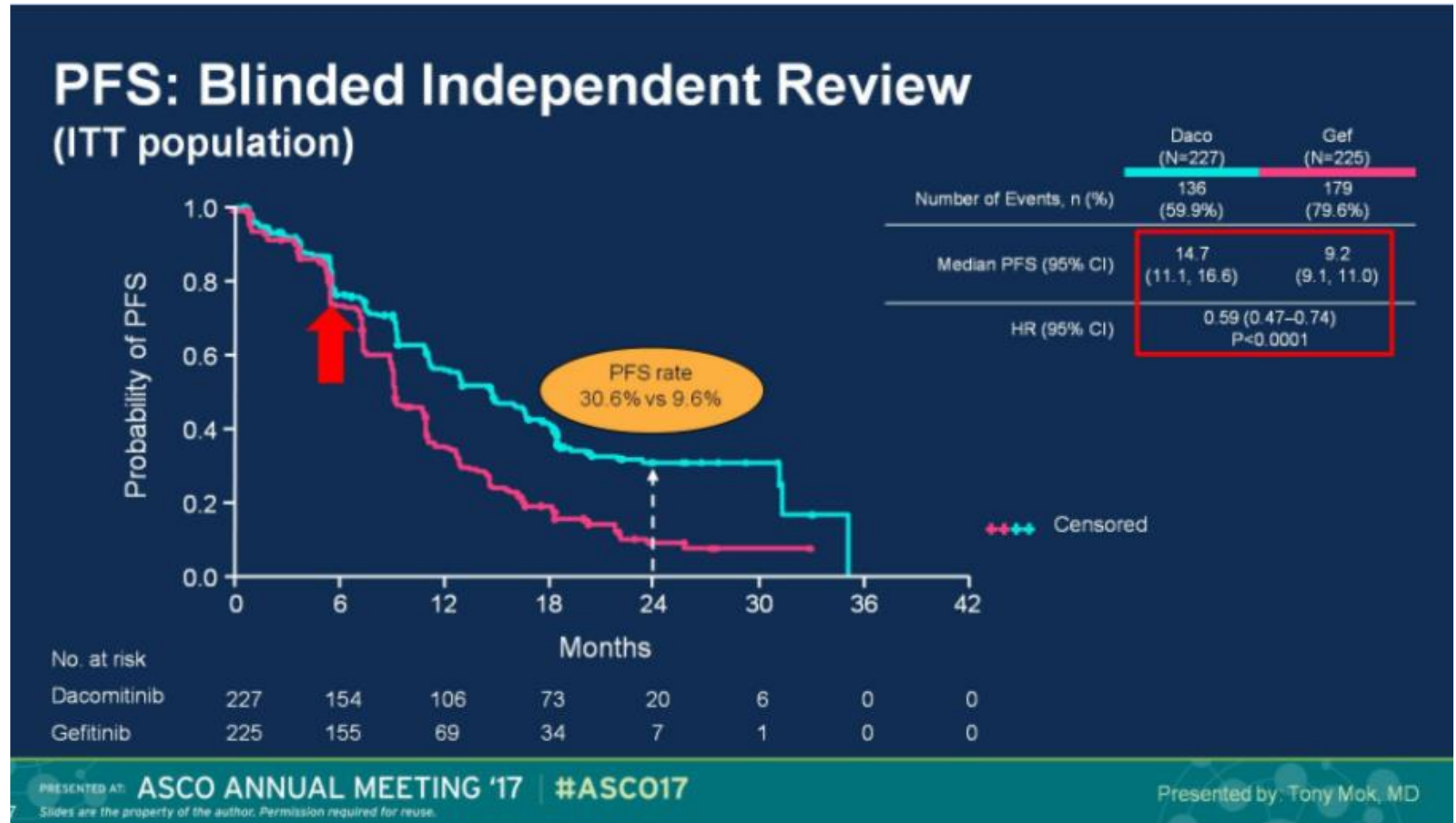
ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774721>

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Tony Mok, MD

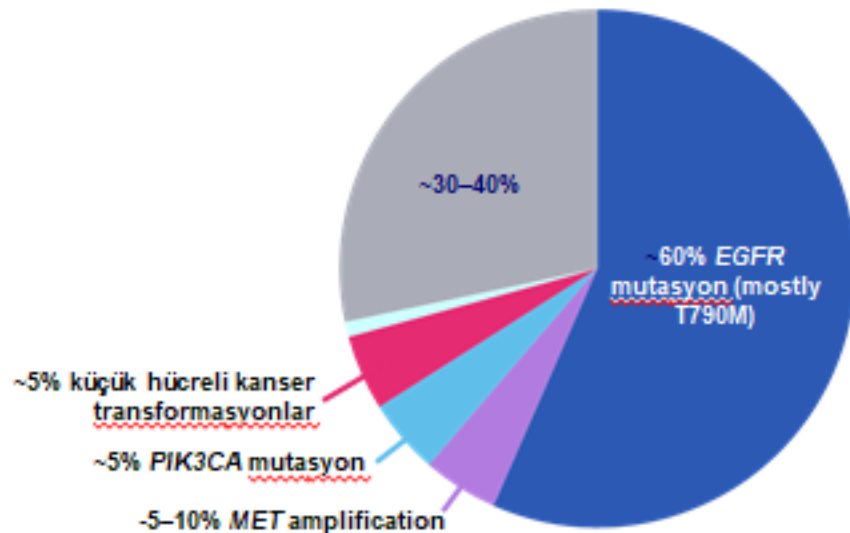
ARCHER 1050



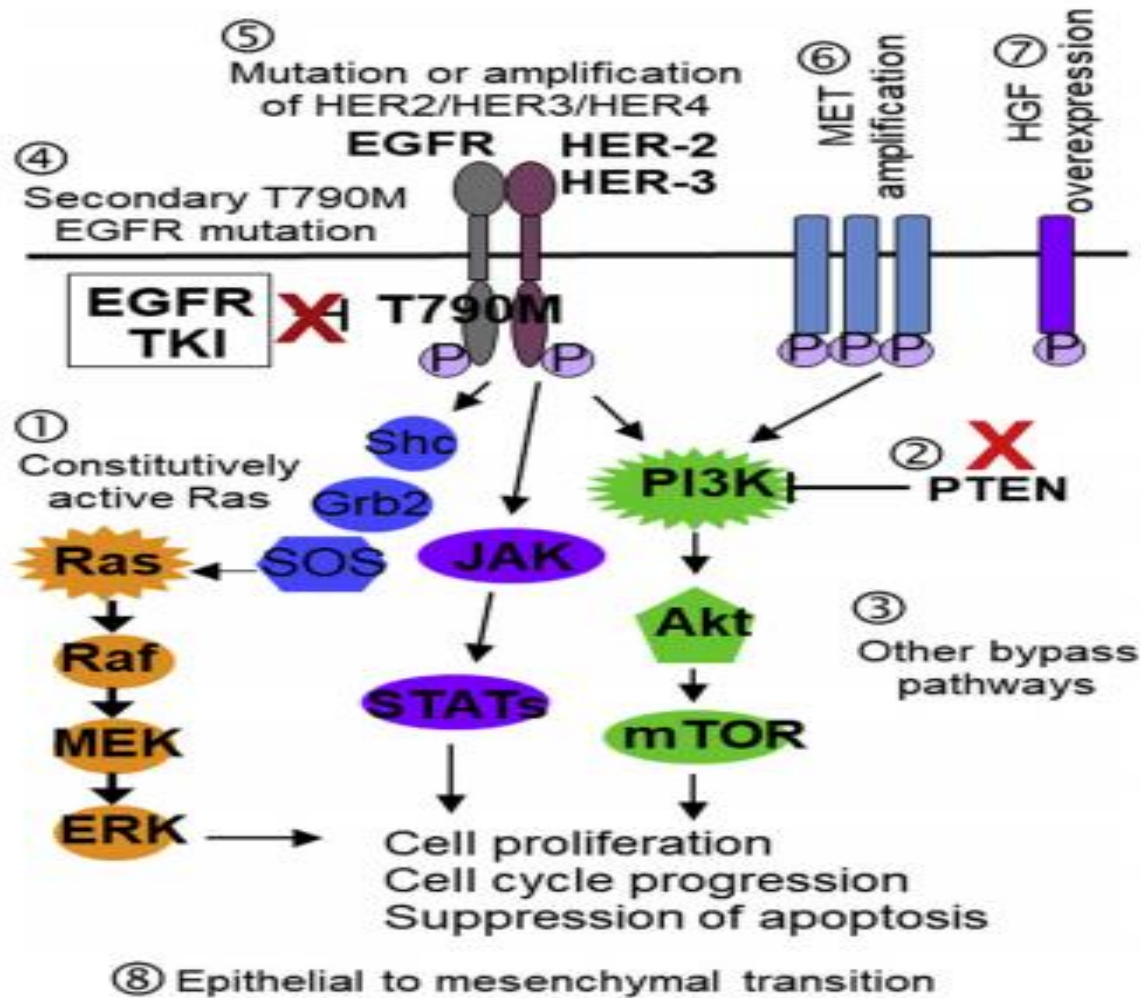
Genel Sağlıkım henüz matür değil

KAZANILMIŞ DİRENÇ-EGFR Mut.

- Metastatik EGFR mut. nda direnç kaçınılmaz !!
- Direnç süresi ort. 10-14 ay
- En sık %60 T790 mutasyonu

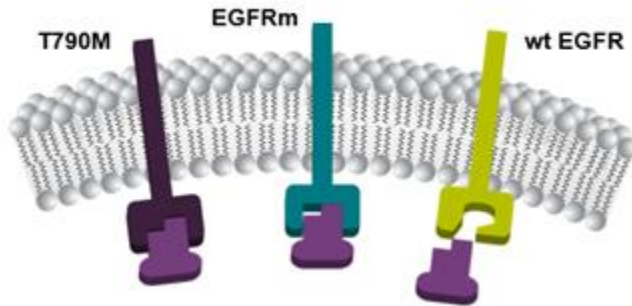


EGFR TKI – direnç



EGFR mut (+) 2. Seri Tedavi

Osimertinib



T790 inhibisyonu

Exon 19 ve L858R
inhibisyonu

SSS e geçişi iyi

wtEGFR ye düşük aktivite

Osimertinib Çalışmaları

AURA

Osimertinib 80 mg ın T790 mut (+) lerde etkinliğinin ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi

AURA 2

Osimertinib 80 mg ın T790 mut (+) lerde etkinliğinin ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi

AURA 3

Faz 3: Metastatik AC Adeno ca, EGFR TKİ sonrası progrese hastalarda, T790 Mut (+) hastalarda **2. seri** Platin bazlı kemoterapi ile karşılaştırmada etkinliği

FLAURA

FAZ 3: Metastatik AC Adeno ca, T790 Mut (+), **1.seri**, Gefitinib yada Erlotinible karşılaştırmada etkinliği

AURA 3 TRIAL: AZD9291 vs Chemotherapy in II line in patients with EGFR activating mutation and T790M+

Advanced NSCLC

- Adenocarcinoma
- EGFR mut+
- EGFR T790M+
- Second-line treatment
- PS 0-1

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

AZD9291
(80 mg daily)

Chemotherapy
CDDP+Alimta

Primary Endpoint

Estimated Enrollment:

Study Start Date:

Accrual

Estimated Primary Completion Date:

PFS

410

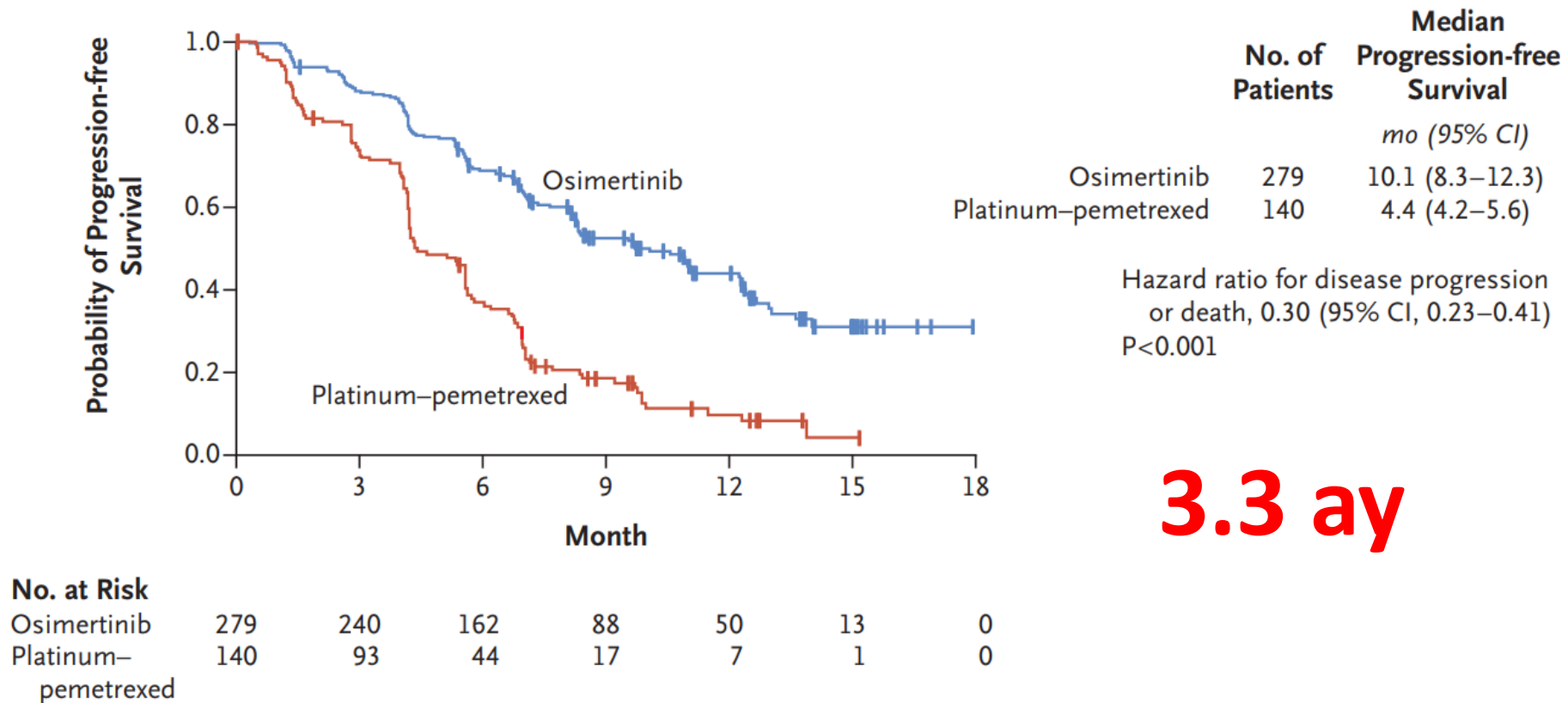
August 2014

Completed

April 2016 (Final data collection date for primary outcome measure)

AURA3-PFS

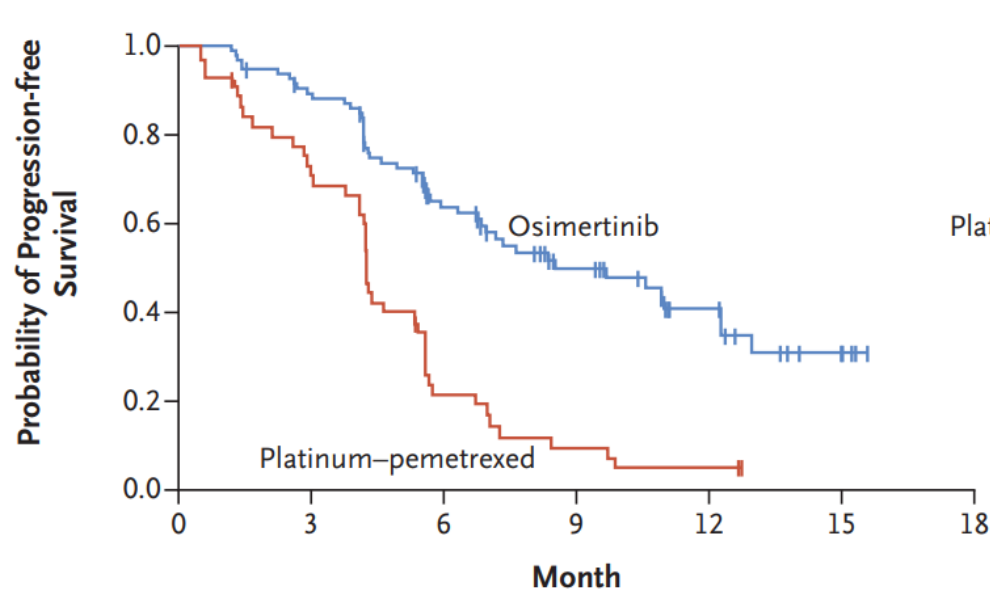
A Patients in Intention-to-Treat Population



3.3 ay

AURA3-CNS

B Patients with CNS Metastases



No. at Risk
 Osimertinib
 Platinum-pemetrexed

93	80	46	27	14	4	0
51	32	9	4	2	0	0

	No. of Patients	Median Progression-free Survival mo (95% CI)
Osimertinib	93	8.5 (6.8–12.3)
Platinum-pemetrexed	51	4.2 (4.1–5.4)

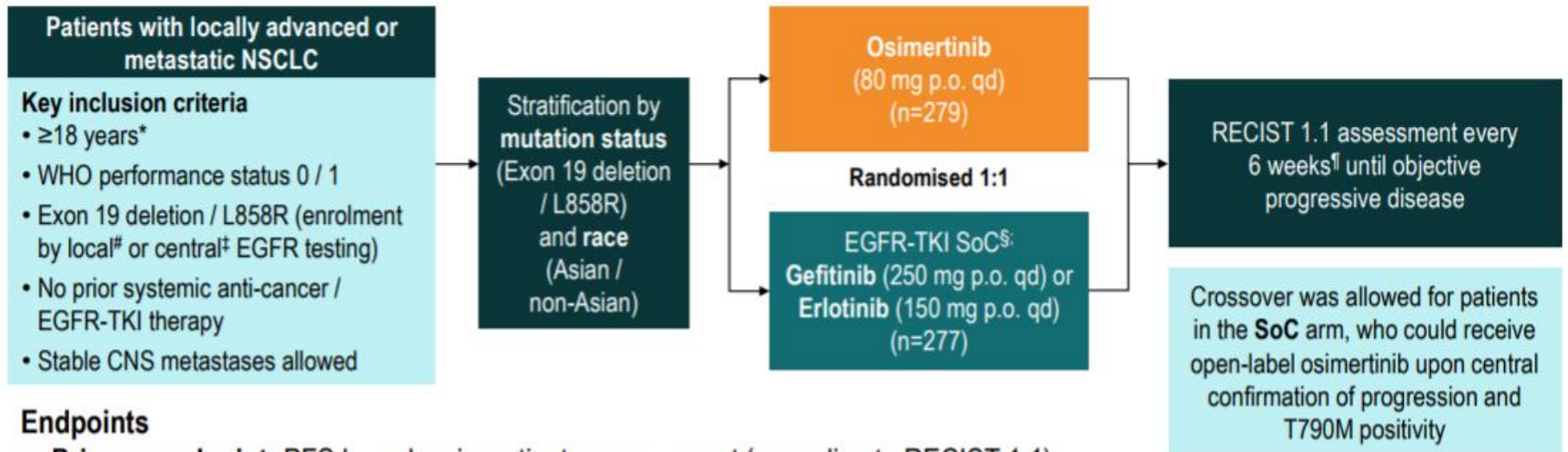
Hazard ratio for disease progression or death, 0.32 (95% CI, 0.21–0.49)

4.3 ay

FLAURA

Birinci basamakta Osimertinib?

FLAURA DOUBLE-BLIND STUDY DESIGN

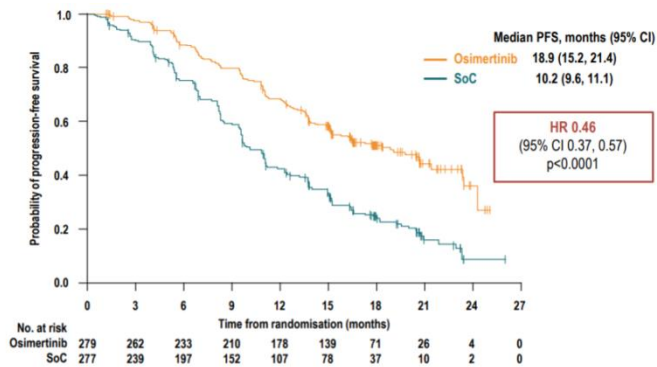


Endpoints

- **Primary endpoint:** PFS based on investigator assessment (according to RECIST 1.1)
 - The study had a 90% power to detect a hazard ratio of 0.71 (representing an improvement in median PFS from 10 months to 14.1 months) at a two-sided alpha-level of 5%
- **Secondary endpoints:** objective response rate, duration of response, disease control rate, depth of response, overall survival, patient reported outcomes, safety

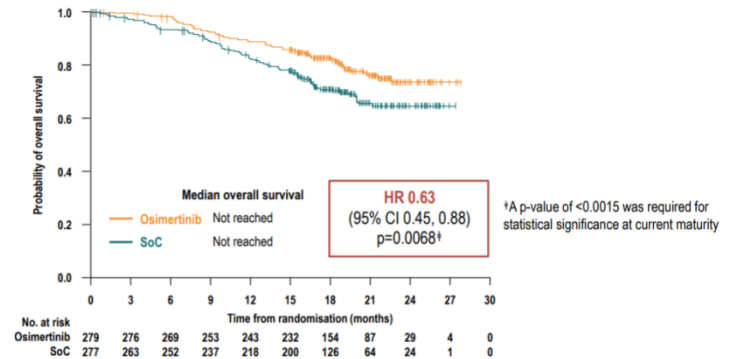
FLAURA

PFS



FLAURA data cut-off: 12 June 2017
Tick marks indicate censored data.
CI, confidence interval; DCO, data cut-off; HR, hazard ratio; SoC, standard-of-care; PFS, progression-free survival

OS



FLAURA data cut-off: 12 June 2017; Tick marks indicate censored data.
CI, confidence interval; DCO, data cut-off; HR, hazard ratio; SoC, standard-of-care



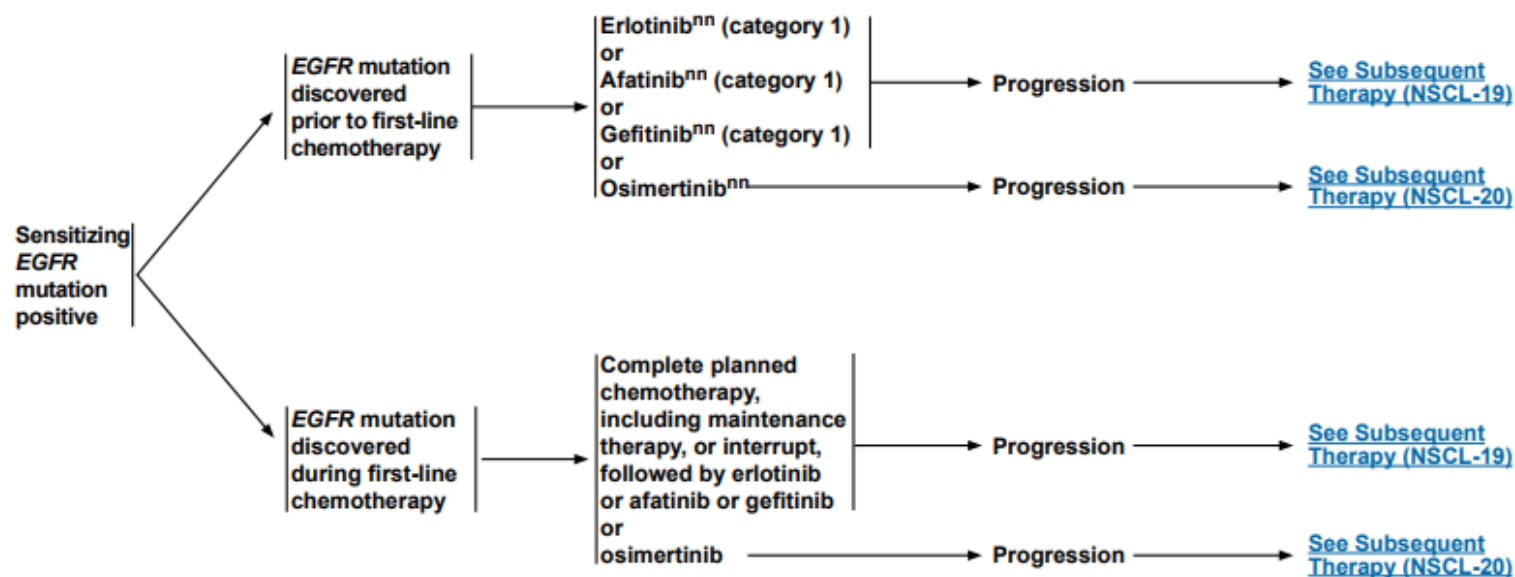
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{hh}

FIRST-LINE THERAPY^{mm}





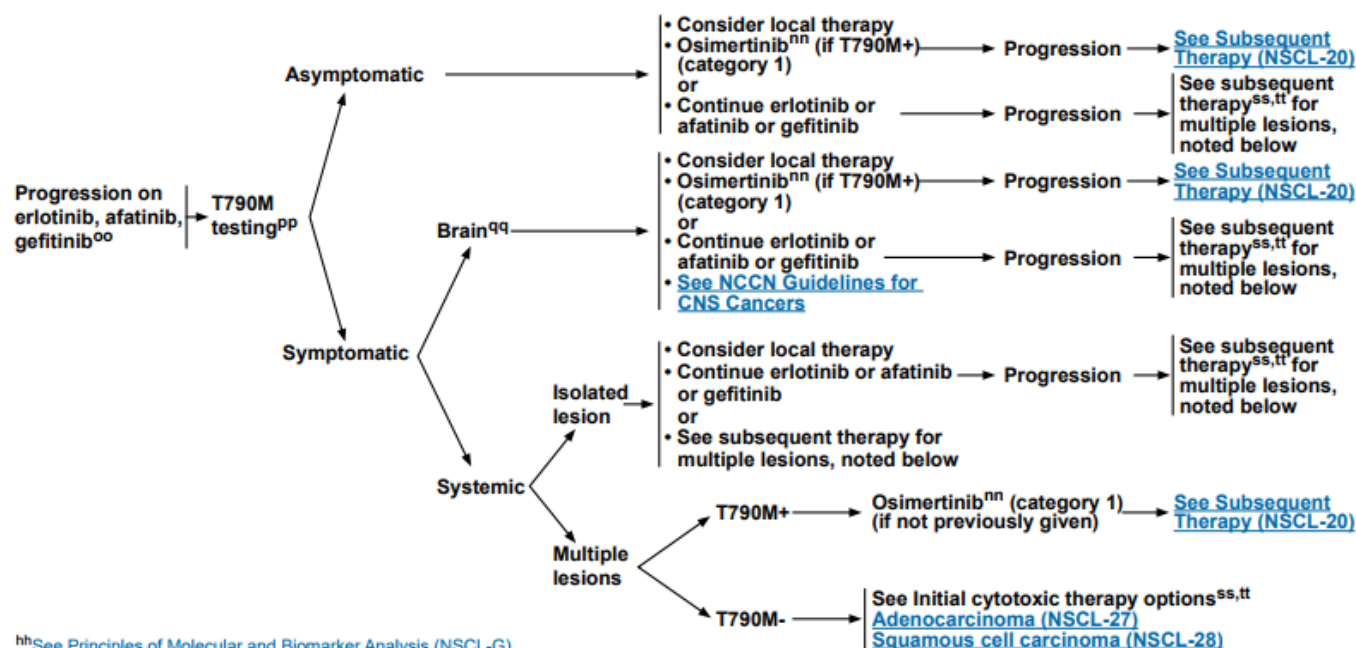
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{hh}

SUBSEQUENT THERAPY^{mm,rr}



^{hh}See [Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-G\)](#).

^{mm}See [Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-I\)](#).

ⁿⁿFor performance status 0-4.

^{oo}Beware of flare phenomenon in a subset of patients who discontinue EGFR TKI. If disease flare occurs, restart EGFR TKI.

^{pp}If tissue biopsy is not feasible, plasma biopsy should be considered. Consider reflex to tissue-based testing, if plasma test is negative for the T790M mutation.

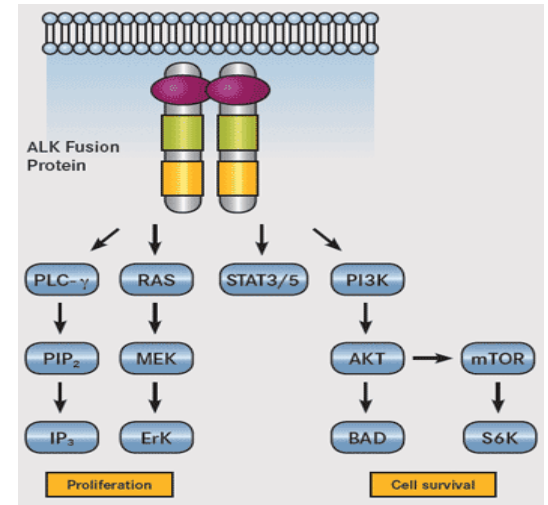
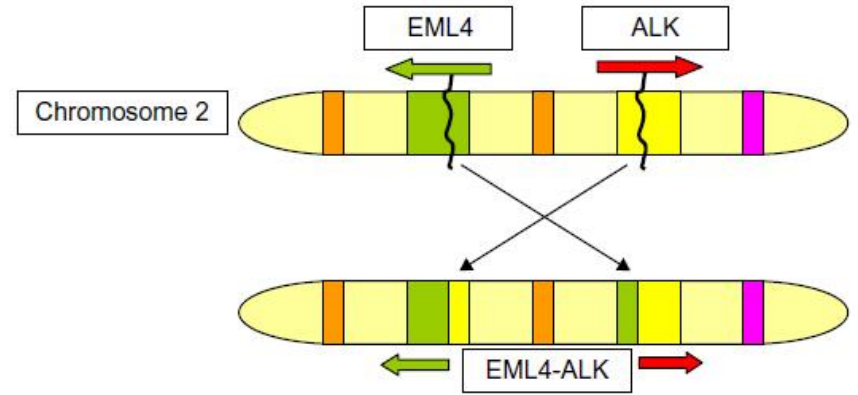
^{qq}Consider osimertinib (regardless of T790M status) or pulse erlotinib for progressive leptomeningeal disease.

^{rr}For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.

ALK

ALK

- KHDAC: %3-7
- Kromozom 2p insersiyonu : EML4-ALK füzyon onkogeni; 2007
- Genç yaş
- Sigara içmemiş
- Solid tip, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz kribriform tipte sık
- Plevral/perikardiyal,beyin tutulumu sık



ALK (+) KHDAK de tedavi

1. jenerasyon TKI

- Crizotinib

2. jenerasyon TKI

- Ceritinib
- Alectinib

Yeni ALK TKI

- Brigatinib
- Entrectinib
- Lorlatinib
- Belizatinib

Crizotinib Çalışmaları

PROFILE 1001

Faz 1 Farmakokinetik, tek kollu çalışma
ORR: %60, PFS: 9.7 ay (1stL PFS: 18.3)

PROFILE 1005

Faz 2, tek kollu çalışma, daha önce tedavi almış hastalar
ORR: %59.8, PFS: 8.1 ay,

PROFILE 1007

Faz 3, pemetrexed&docetaxel karşılaştırmalı, 2.basamak çalışma
ORR: %65 vs %20, PFS: 7.7ay vs 3.0 ay, PFS $p < 0.001$

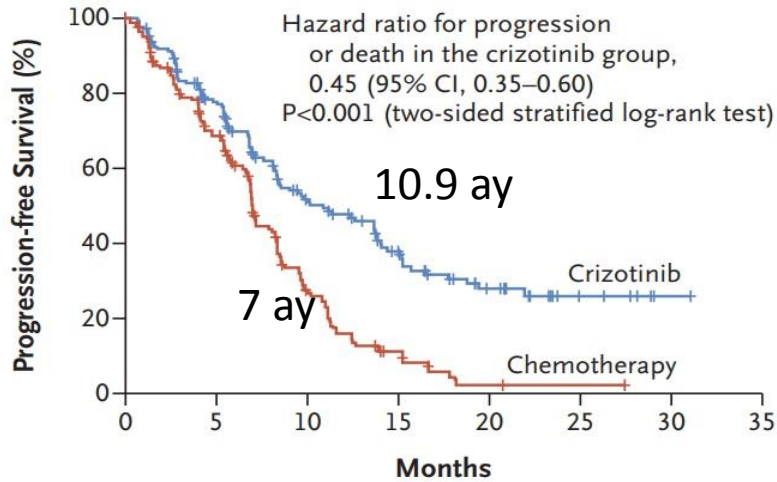
• PROFILE 1014

Faz 3, pemetrexed+platin karşılaştırmalı, 1. basamak çalışma
ORR: %74 vs %45, PFS: 10.9 ay vs 7.0 ay, PFS $p < 0.001$

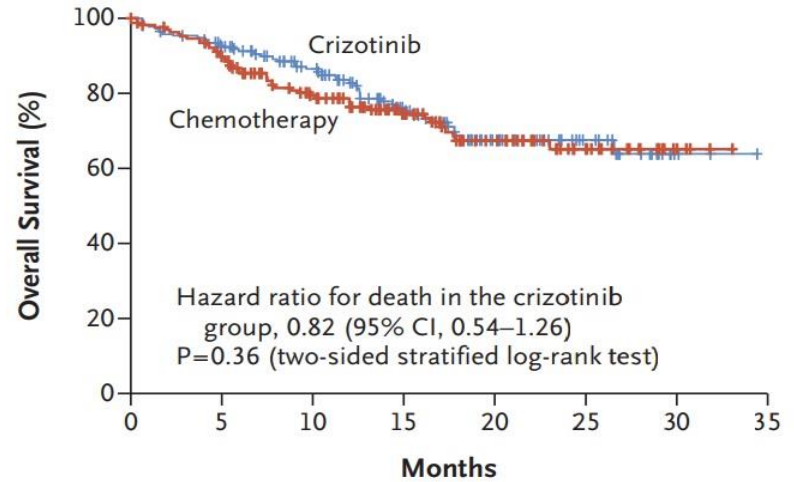
Crizotinib vs KT: PROFILE 1014

-Beyin met oranı %26-27 ve hepsi tedavili/kontrol altında
IC-TTP her iki kolda benzer 15.7 vs 12.5 ay p: 0.06

Progression-free Survival



Overall Survival

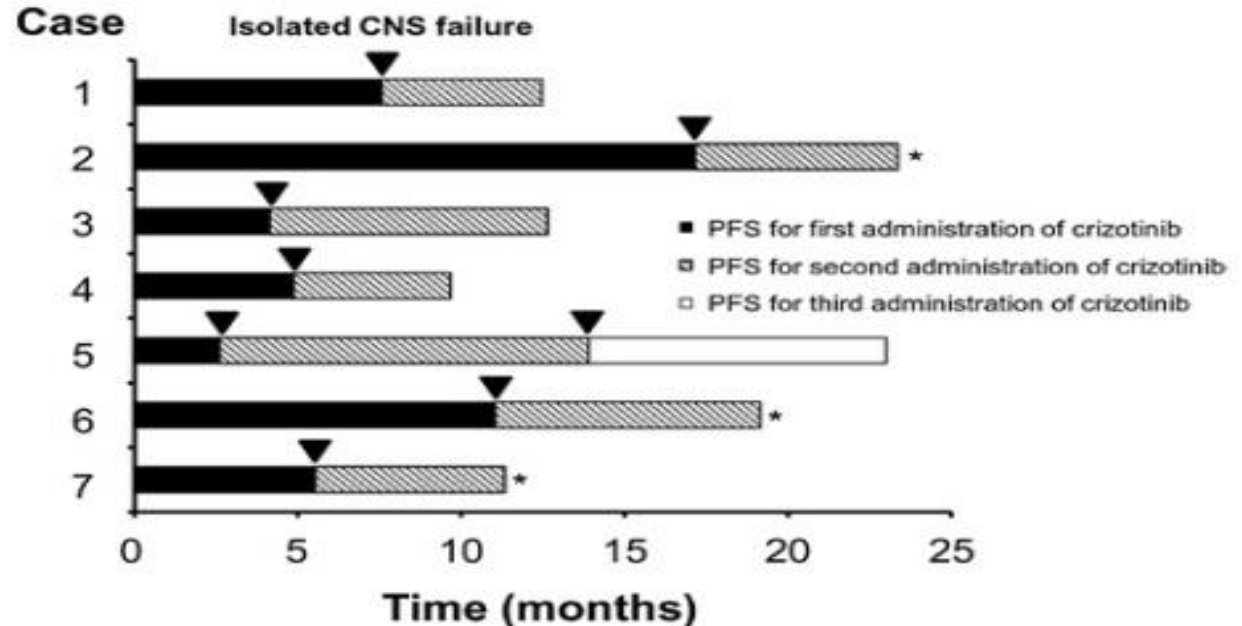


18. ayda progresyonsuz hasta oranı Crizotinib: %31
KT: % 5

KT kolundan crizotinib koluna
%70 çapraz geçiş

SSS progresyonu sonrası yeniden crizotinib

- PROFILE 1001 ve 1005: Oligoprogresyon olarak özellikle beyin olanlarda **yine crizot. ile devam edildiğinde belirgin fayda** (diğer organ met a göre)
- Beyin LAT sonrası tekrar crizotinib PFS :5.5 ay-9 ay
-

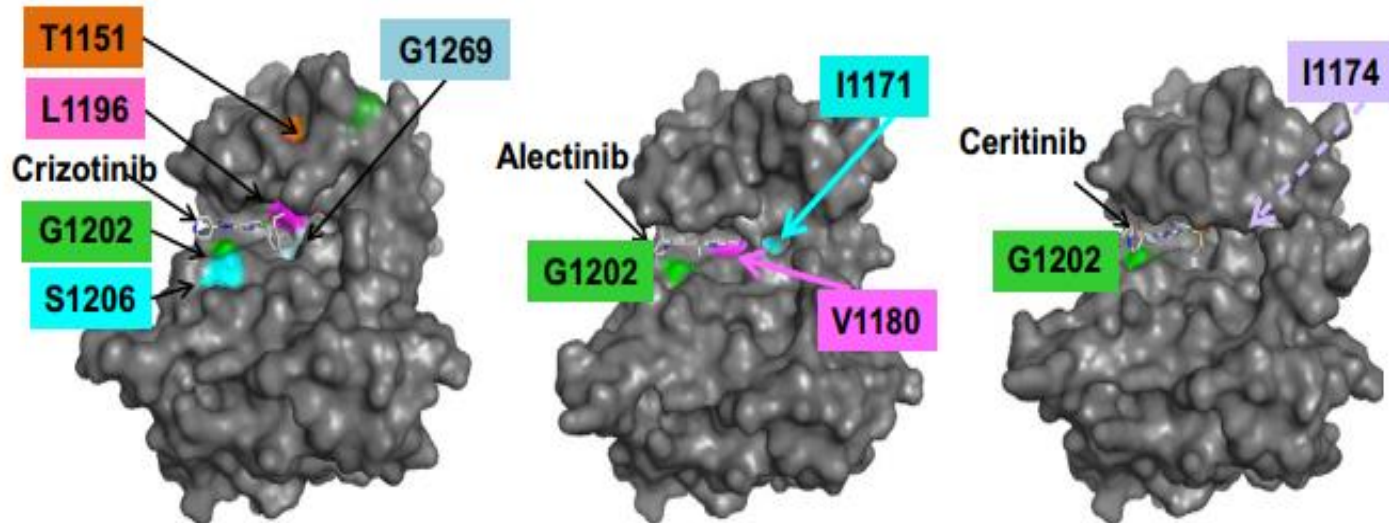


ALK- TKI direnç mekanizmaları

4

R. Katayama / Pharmacology & Therapeutics 177 (2017) 1–8

Various mutations in ALK confer resistance to Crizotinib, Alectinib or Ceritinib



Crizotinib resistance mutations	Alectinib resistance mutations	Ceritinib resistant mutations
L1196M, G1269A, C1156Y, L1152R, I1171T, F1174V, G1202R, E1210K	I1171T/N/S, G1202R, V1180L	F1174C/V, G1202R, G1202del

Fig. 2. Mutations in the ALK kinase domain that confer resistance to crizotinib, alectinib, and ceritinib. The positions of identified resistance mutations from specimens of patients with resistance to crizotinib, alectinib or ceritinib are depicted on the co-crystal structure of the ALK tyrosine kinase domain with crizotinib (2XP2), alectinib (3AOX) or ceritinib (4MKC). Note that this list is not comprehensive.

CERİTİNİB

- Crizotinibten 20 kat daha potent
- ALK, IGFR-I, insulin, ROS 1 (yüksek dozlarda)inhibisyonu
- Sekonder ALK mutasyonlarının çoğuna etkili
- G1202R ve F1174C mut a etkisiz
- Alectinib direnciyle ilişkili olabilen I1171T ve V1180L mut da etkili

Ceritinib Çalışmaları

çalışma	faz	Hasta pop.	Çalışma	ORR	İntrakraniyal ORR (%) hasta sayısı	PFS	OS
ASCEND-4	III	Tedavi almamış ALK+ hastalar (376)	<u>Ceritinib</u>	%72.5	%72.7	16.6 ay	NE
			<u>Platin/pemetrexed</u>	%26.7	%27.3	8.1 ay	26.2 ay
ASCEND-5	III	KT ve <u>crizot</u> almış ALK+ hastalar	<u>Ceritinib</u>	%39.1	-	5.4 ay	18.1 ay
			<u>Pemetrexed ya da dosetaksel</u>	%6.9		1.6 ay	20.1 ay

ALECTINIB

- Crizotinibten 5 kat daha potent
- ALK , RET
- Crizotinib ilişkili ALK mutasyonlarında preklinik etkili :L1196M, G1269A C1156Y,F1174L ,R1275Q 1151Tins ve L1152R
- G1202R mutasyonunda etkili değil !!!

Cancer Cell 2011; 19(5):679-690

Cancer Lett. 2014;351:215–21

Alectinib Çalışmaları

2.BASAMAK (vs KT)

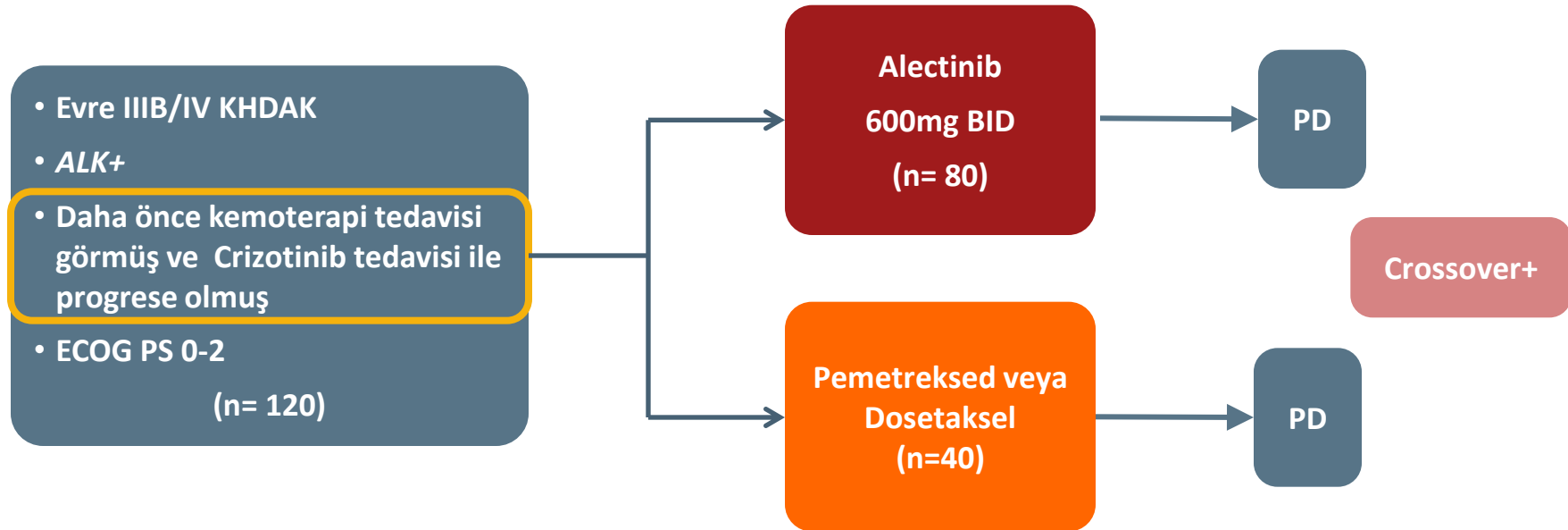
- ALUR

1.BASAMAK (vs Crizo)

*J-ALEX

*ALEX

ALUR



Primer sonlanım noktası

- PFS (IRF)

PFS: 9.6 ay vs 1.4 ay

Sekonder sonlanım noktası

- ORR
- DCR
- DoR
- OS
- QoL
- Güvenlilik

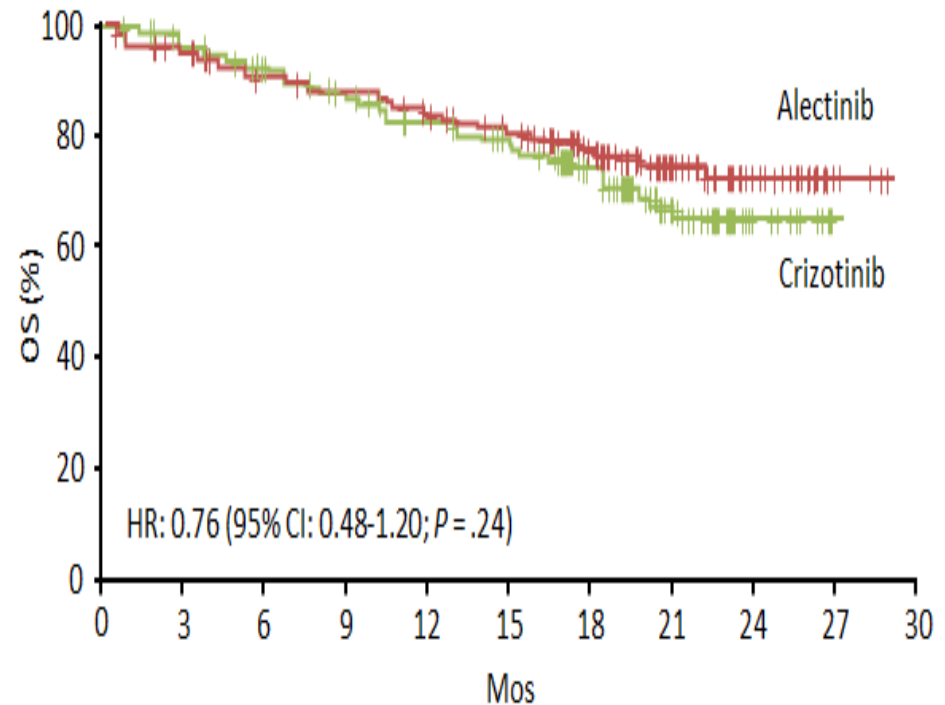
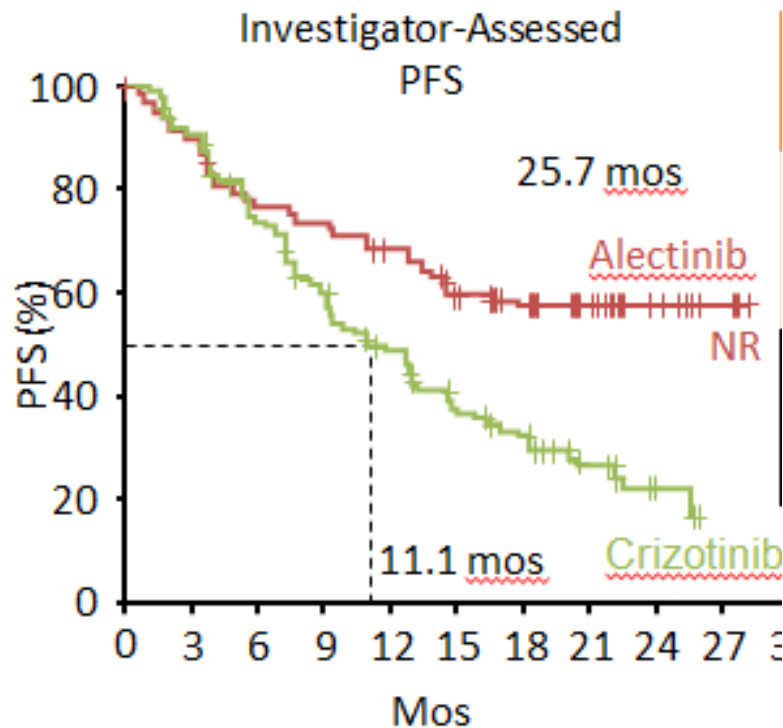
SSS ORR:%54.2 vs 0

1. Basamak ALK(+)

Alectinib vs Crizotinib: ALEX

PFS

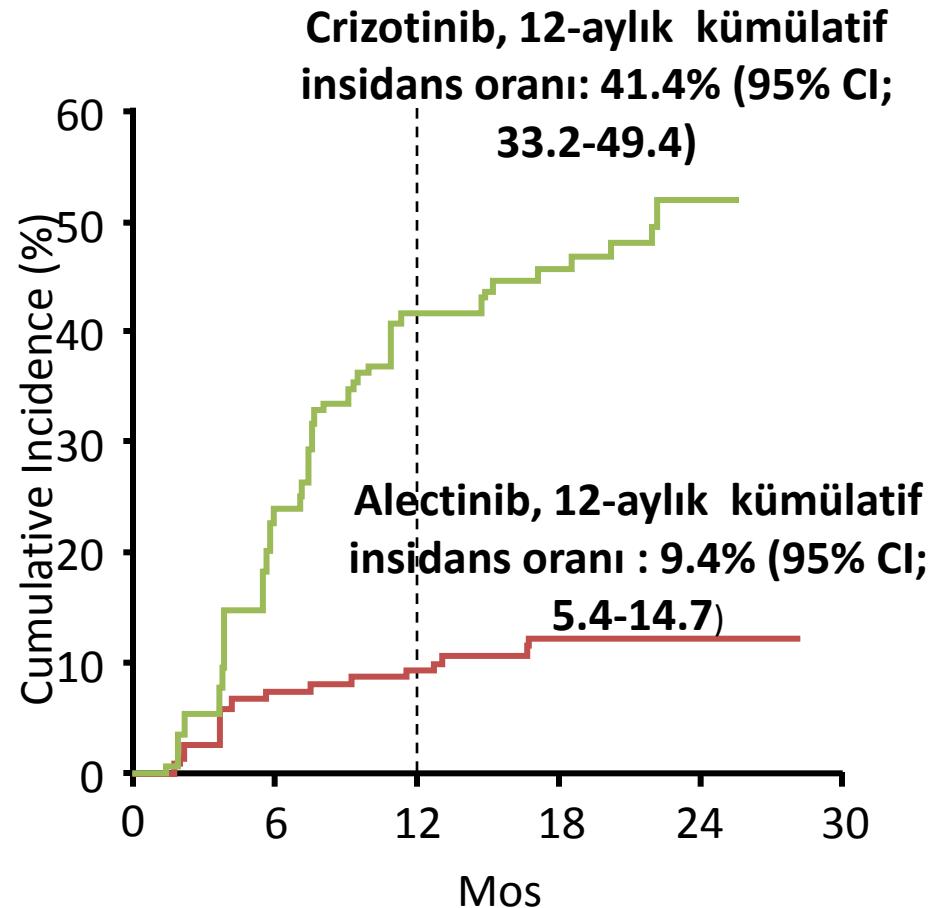
OS



14.6 ay

ALEX: SSS Progresyonu

CNS Progression, no Previous Systemic PD	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 151)
Pts with event, n (%)	18 (12)	68 (45)
Cause-specific HR (95% CI)	0.16 (0.10-0.28)	
P value	< .0001	



ENTRECTİNİB VE ENSARTİNİB

ENTRECTİNİB:

- ALK, ROS1, ve TRK A/B/C,- tirozin kinazlarının inhibitörü
- Faz I ALKA-372-001 çalışmasında ALK+ KHDAK da sadece ALK inh naiv grupta %57 ORR (?)

ENSARTİNİB:

- ALK, MET,ABL,ROS1,AxL,EPHA2,LTK ve SLK inh.
- Faz I/II çalışmada ORR %77 (crizotinib naiv), ORR %73 (crizotinib rezistan)

Lorlatinib

- Bilinen tüm ALK mutasyonlarına karşı etkili
- ROS1 e karşı etkili
- Afinitesi crizotinibten 10 kat fazla
- L1196M (+) EML4- ALK için afinitesi crizotinibten 40 kat fazla
- ALK tirozin kinaz mut G1202R da etkili tek ALK inh
- Faz 1/2
- FDA breakthrough onay verdi.
- Hastaların % 52si 2 veya daha fazla TKI almış
- %72sinde SSS metastazı var.

BRİGATİNİB

- ALK, ROS1, FLT3, EGFR L858R etkinliği,
- Ayrıca düşük oranda EGFR L585R+T790M birlikteliğinde de etkili
- Sekonder ALK mutasyonları açısından **en geniş etkinlik**  17 ALK mutasyonuna etkili
- Crizotinib altında progresyon gösteren hastalarda FDA onayı



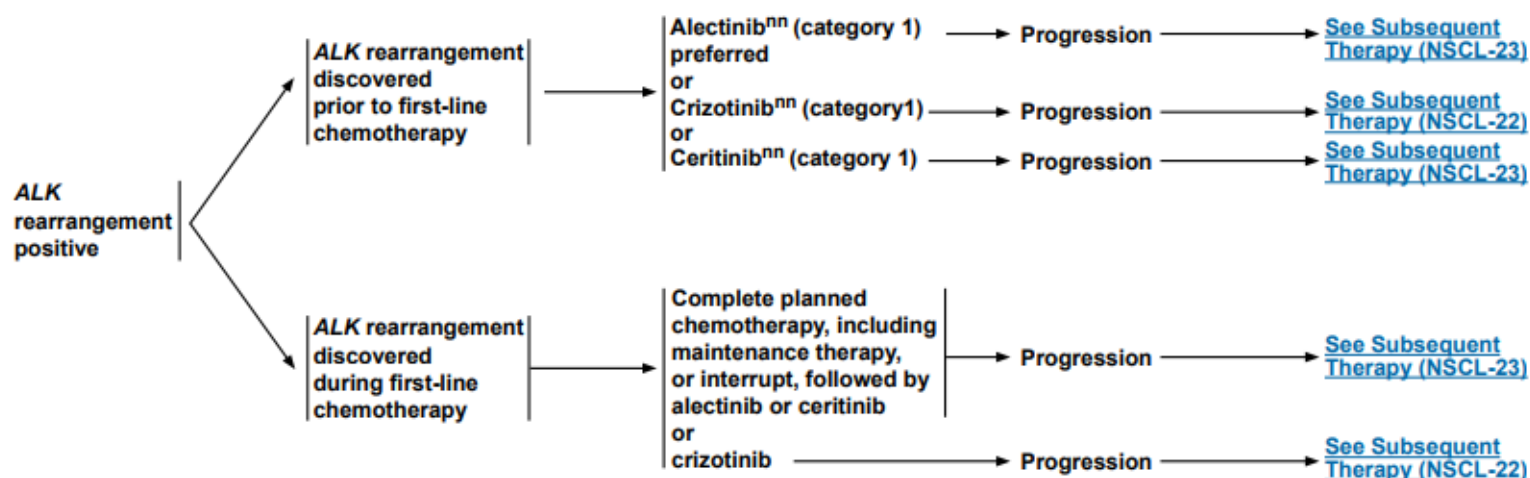
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{hh}

FIRST-LINE THERAPY^{mm}



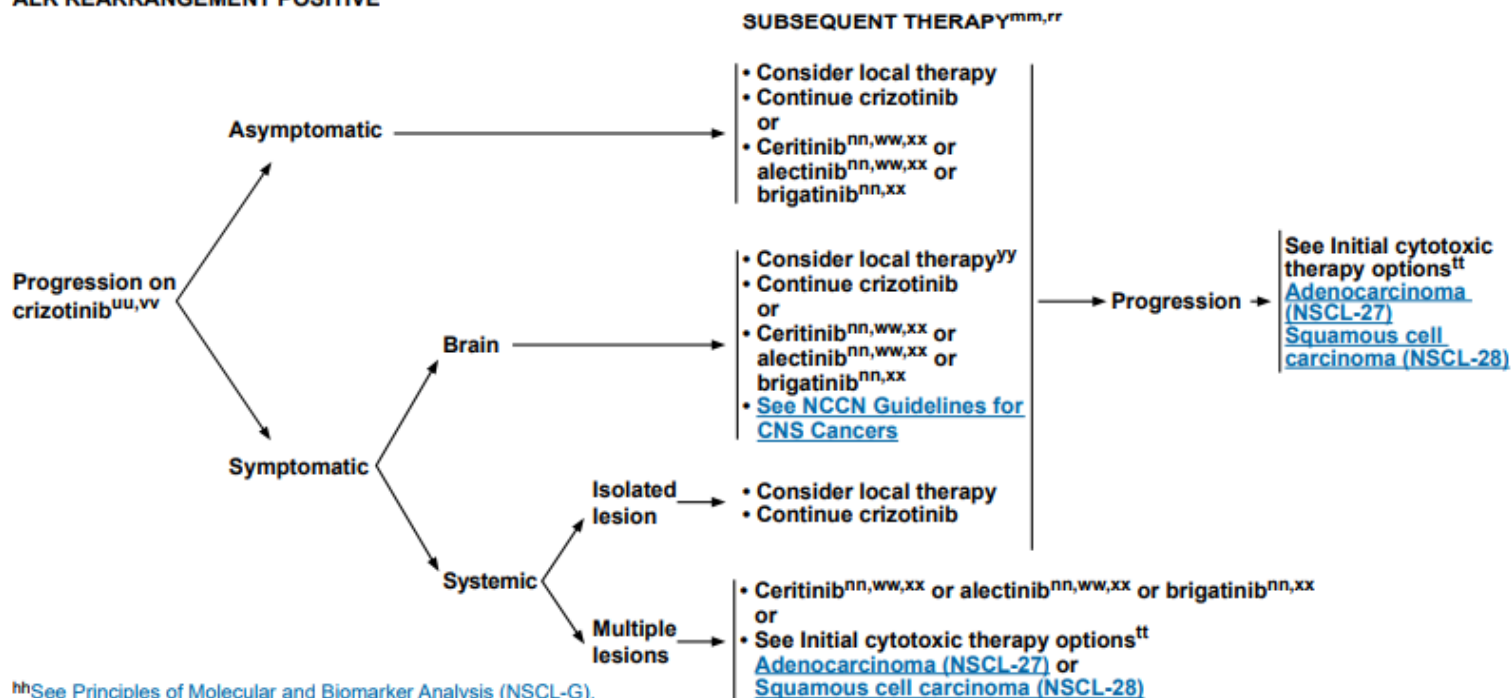


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{hh}



^{hh}See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-G).

^{mm}See Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-I).

ⁿⁿFor performance status 0-4.

^{rr}For solid radiologic progression without a new finding, alternate therapy should be instituted.



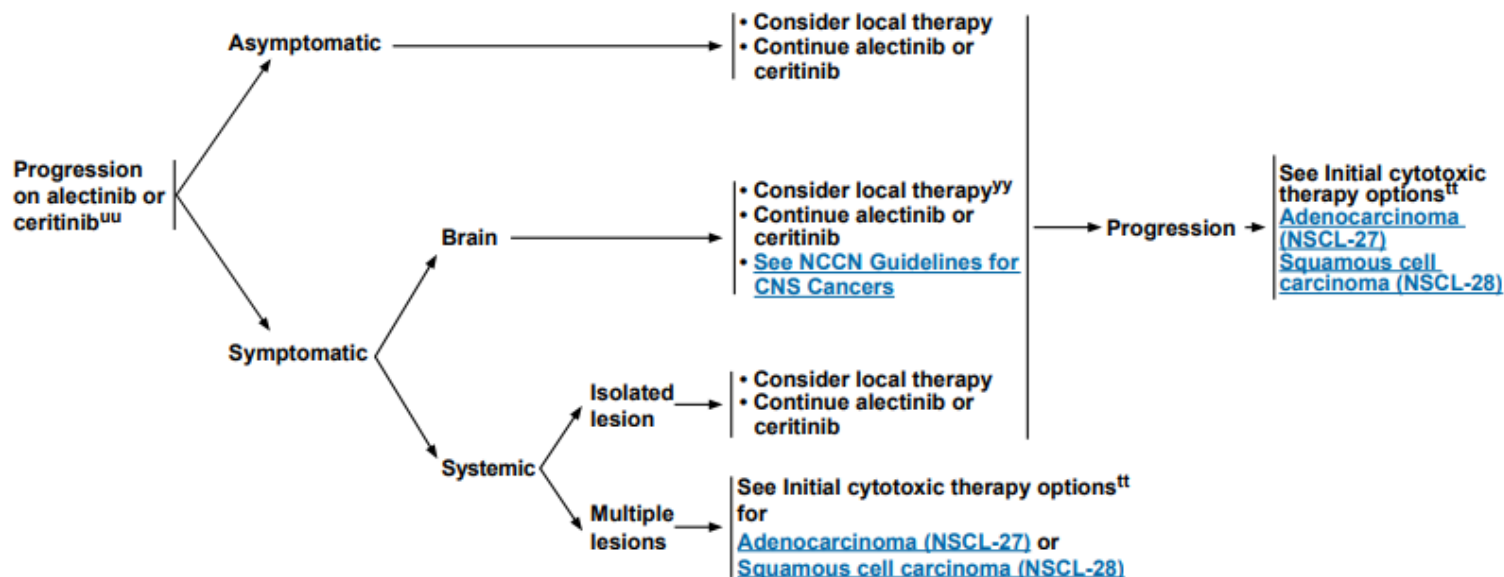
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{hh}

SUBSEQUENT THERAPY^{mm,rr}



ALK İnhibitörleri

• <u>1. BASAMAK</u>	PFS	SSS
• Crizotinib>KT	10.9 ay	Düşük
• Ceritinib >KT	16.6 ay	ORR:%72
• Alectinib >Crizo.	25.7 ay	ORR %81

Ceritinib vs Crizo yok

1. BASAMAKTA ALECTİNİB Mİ SEÇİLMELİ?

Özetle ALK inhibitörleri

- 1. basamakta 2. jenerasyon ile;
 - ➡ SSS ve hastalık kontrolü daha etkin
 - ➡ SSS met. larında uygun seçenek
 - ➡ Progresyonda dirençli mut.lar daha çok
 - ➡ PFS de Alectinib > crizotinib ancak OS de hangi sıralama?? net değil...
- Dirençli ALK mutasyonlarında Lorlatinib

ROS-1

ROS-1

- Adenokanserde %1 görülür
- İnsülin reseptör ailesi içinde ALK ya benzer bir onkogendir
- ROS-1 mutant hastalarda Crizotinible yanıt görülmektedir

KRAS

KRAS

- **Trametinib**

- Trametinib vs dozetaksel (faz 2) benzer sonuçlar

- **Selumetinib**

- Faz 2 çalışmada dozetaksel kombinasyonu ile
ORR;PFS;OS daha iyi

- Faz 3 çalışmada fark gösterilemedi.

- **Abemaciclib**

- Faz 3 çalışma Erlotinib vs Abemaciclib
primer sonlanım noktası olan OS yi
karşılamadı-ASCO 2017.

BRAF

Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated *BRAF*^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial



David Planchard, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amelio Jr, Pingkuan Zhang, Bijoyesh Mookerjee, Bruce E Johnson

Summary

Background *BRAF*^{V600E} mutation occurs in 1–2% of lung adenocarcinomas and acts as an oncogenic driver. Dabrafenib, *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–16

- Uluslararası, çok merkezli, non-randomized, non-comparative, open-label, Evre 4, *BRAF* V600E+
- 93 hasta, 36 sı hiç tedavi almamış, 57 si platin bazlı KT sonrası
- Overall response rate (ORR) %63, 12.6 ay ort. yanıt süresi

Haziran 2017 FDA onayı

C-met

C-met

- MET gen amplifikasyonu KHDAK 2% - 4%
- MET exon 14 skipping mutasyonu KHDAK 3% - 4%
- Agresif tümör biyolojisi ile ilişkili
- Negatif prognostik faktör
- Kazanılmış C-met amplifikasyonu EGFR inhibitörlerine R ile ilişkili

Table 5**Clinical trials of drugs targeting c-MET**

Drug Class and Target	Investigational Agent	Trial ID Number	Phase
c-MET	Crizotinib (PROFILE 1001 study)	NCT00585195	I
	Glesatinib (MGCD265, AMETHYST study)	NCT02544633	II
	Glesatinib (MGCD265)	NCT00697632	I
	Capmatinib (INC280)	NCT01324479	I
	Capmatinib (INC280 + erlotinib)	NCT01911507	I
	Capmatinib (second/third line)	NCT02414139	II
	Cabozantinib	NCT01639508	II
	SAR125844	NCT02435121	II
	Altiratinib (DCC-2701)	NCT02228811	I
	Foretinib (GSK1363089)	NCT00742131	I
c-MET + EGFR TKI	Capmatinib (INC280) + gefitinib	NCT01610336	II
	Emibetuzumab (LY2875358) + erlotinib	NCT01900652	II
	Tepotinib + gefitinib	NCT01982955	I/II

RET

RET

Table 3
Clinical trials of drugs targeting RET

Drug Class and Target	Investigational Agent	Trial ID Number	Phase
RET	Lenvatinib (E7080)	NCT01877083	II
	Apatinib	NCT02540824	II
	Vandetanib (LURET study)	NCT01823068	II
	Ponatinib	NCT01813734	II
	Cabozantinib	NCT01639508	II
	Pazopanib	NCT02193152	0
	Nintedanib	NCT02299141	0
	Ponatinib	NCT01935336	II
	Vandetanib + Everolimus	NCT01582191	I

AKCİĞER SKUAMOZ HÜCRELİ KANSERDE GENETİK MUTASYON

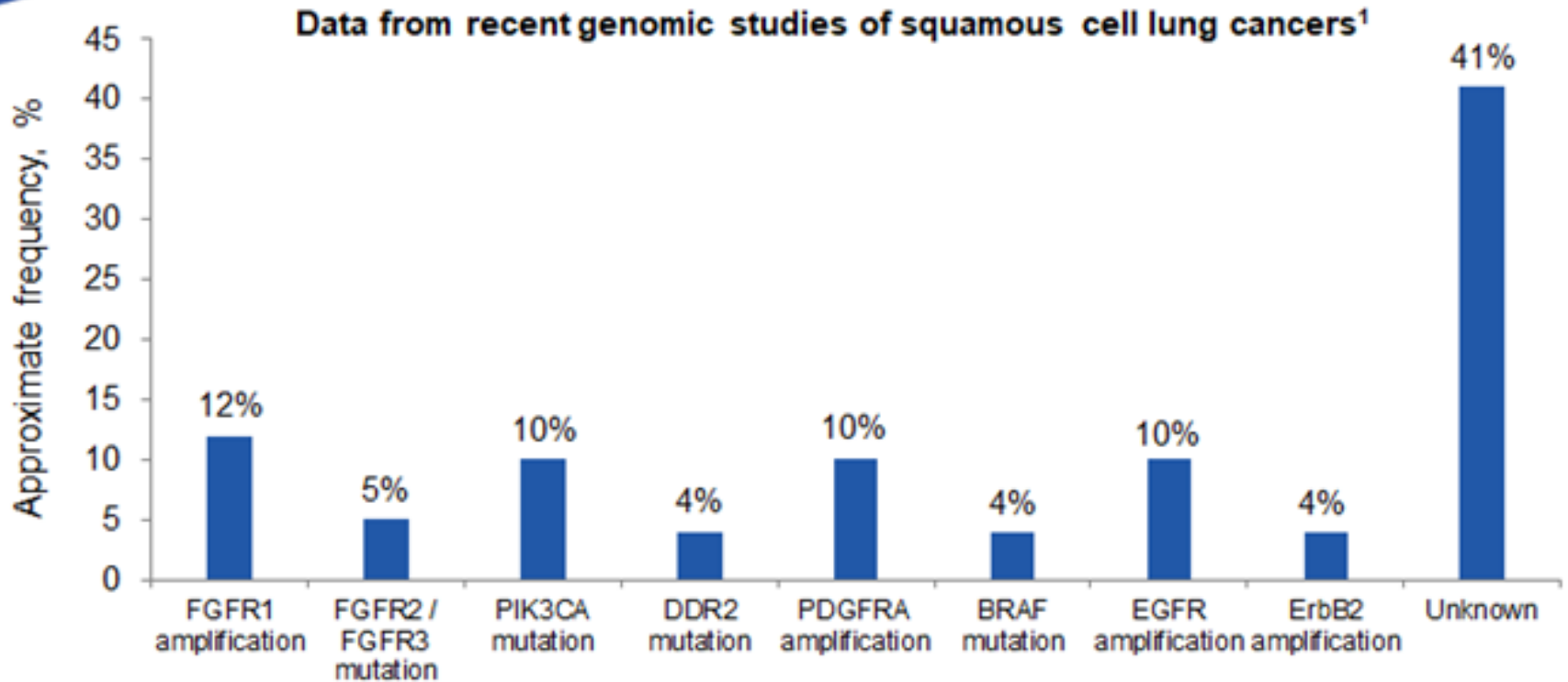
Skuamoz hücreli KHDAK-onkojenik sürücüler

- Moleküler özellik geçmişi çok eski değil ^{1,2}
- Genetik yapısı karmaşık³
 - Hemen hepsinde TP53 mutasyonları
 - HLA-A fonksiyon kaybı mutasyonları
 - FGFR kinaz ailesinde değişiklikler
 - Hücre siklusu kontrolü, oksidatif stres cevabı, apoptotik sinyal ve skuamoz hücre diferansiyasyonu yollarını etkiler

1. Gerber DE et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;e353–65;

2. Liao RG et al. *Lung Cancer Manag* 2012;1:293–300;

3. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2012;489:519–25



Skuamoz KHDAK için çoğu ajan, upregulate yollaklara ve onların mutasyonlarına yönelik araştırılmakta(2).

1. liao rg et al. *lung cancer manag* 2012;1:293–300;
2. vincent md. *front oncol* 2014;4:320

Skuamoz KHDAK nde EGFR mutasyon durumu

mAbs bind to the extracellular portion of EGFR and have shown clinical benefit when combined with 1st-line chemotherapy treatment of squamous NSCLC^{1,3,4}

Most squamous NSCLC express EGFR²

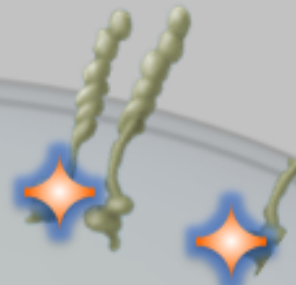
% 58



EGFR

TKIs bind to the intracellular tyrosine kinase domain of EGFR and should be limited to EGFR M+ NSCLC in the 1st-line treatment setting⁵

<5% of squamous NSCLC are EGFR M+⁶



EGFRvIII mutant

Proliferation

Metastasis

Invasion

Apoptosis

Skvamoz KHDAK nde EGFR mutasyon ve Amplifikasyonları

Ekzon 19 delesyonları ve ekzon 21 L858R mutasyonları hiç sigara içmemiş kişilerde görülür ^{1,2}

EGFR amplifikasyonu ~7% görülür ¹

Nadiren EGFR L861Q mutasyonları rapor edilmiştir¹

Retrospektif çalışmalara göre EGFR mutant hastalarda Erlotinib yararı gösterilmiştir.

1. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2012;489:519–25;

2. Rekhtman N et al. *Mod Pathol* 2012;26:511–22E

Fiala Et al. *Neoplasma* 60, 6, 2013, doi:10.4149/neo_2013_086

Skuamoz KHDAK nde Potansiyel moleküler hedefler: FGFR1 amplifikasyonları

FGFR1 amplifikasyonu >12% skuamoz **SİĞARA İÇİCİ** olan KHDAK de saptanmıştır¹⁻³

FGFR1 amplifikasyonu durumu ile **lenf nodu metastazı** arasında korelasyon izlenmiştir⁴

Akciğer hücre kültüründe fokal FGFR1 amplifikasyonu ile tümör büyüme ve yaşamını sürdürmesi arasında ilişki olduğu gözlenmiştir¹

Target	Product	Phase in squamous NSCLC ⁵	Treatment setting
FGFR1-3	AZD4547	III/II (Lung-MAP study NCT02154490)	≥2nd-line
FGFR1-3	AZD4547	II (NCT02664935)	After completion of all appropriate SOC therapy
FGFR1-3	AZD4547	II (NCT02117167)	Maintenance
Pan-FGFR	Ponatinib	II (NCT01935336)	All lines
VEGFR-FGFR	Lucitanib (TKI)	II (NCT02109016)	≥2nd-line
VEGFR-FGFR-PDGFR	Nintedanib / BIBF 1120	II (NCT01948141); VII LUME-Lung3 (NCT01346540)	2nd- / 3rd-line 1st-line
VEGFR-FGFR-PDGFR	Dovitinib (TKI)	II (NCT01861197)	2nd-line

FGFR, fibroblast growth factor receptor; Lung-MAP, The Lung Cancer Master Protocol; NSCLC, non-small cell lung cancer; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor;

SOC, standard of care; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor

1. Weiss J et al. *Sci Transl Med* 2010;2:62ra93; 2. Heist RS et al. *J Thorac Oncol* 2012;7:1775–80;

3. Zhang J et al. *Clin Cancer Res* 2012;18:6658–67; 4. Göke F et al. *Chest* 2012;142:1020–6; 5. ClinicalTrials.gov

Skuamoz KHDAK nde Potansiyel moleküler hedefler: DDR2 mutasyonları

- DDR2 mutasyonları ~4% of skuamoz tümör ve hücre kültürlerinde¹
- Preklinik data DDR2 mutasyonlarının skuamoz KHDAK hücre büyüme, migrasyon, proliferasyon ve invazyonunu artırdığını göstermiştir²

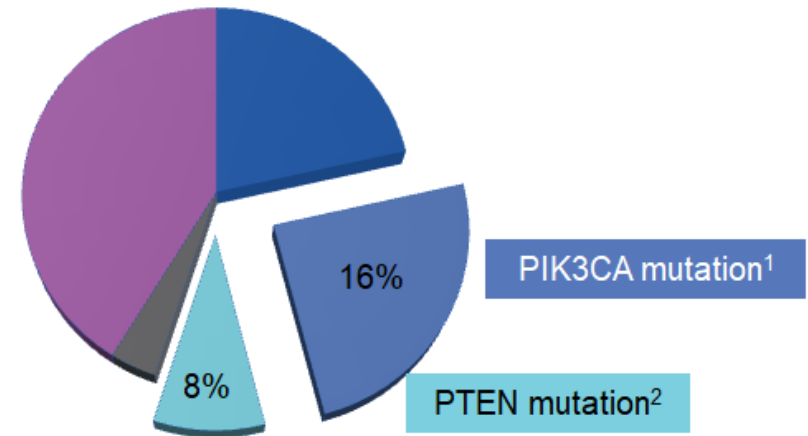
Development phase in squamous NSCLC		
Product		Comments
Dasatinib (multitargeted TKI)	No ongoing studies	Phase II studies terminated for safety reasons (NCT01491633) ³ and lack of efficacy / slow accrual (NCT01514864) ⁴ Preclinical: inhibited proliferation of DDR2-mutated squamous NSCLC cell lines <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ¹

1. Hammerman PS et al. *Cancer Discov* 2011;1:78–89; 2. Miao L et al. *BMC Cancer* 2014;14:369;
3. Brunner AM et al. *J Thorac Oncol* 2013;8:1434–7; 4. ClinicalTrials.gov. NCT01514864

Onkojenik PI3K yolak değişiklikleri

Skuamoz KHDAK nde siktır

- PIK3 yolağı hücre proliferasyon ve devamlılığını etkiler¹
- PI3K / AKT değişiklikleri (PIK3CA ve PTEN delesyonları) Skuamoz KHDAK nin ~59% nda ortaya çıkar¹
- PIK3CA amplifikasyonu ~33% nde görölür¹



1. Shtivelman E et al. *Oncotarget* 2014;5:1392–433;

2. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2012;489:519–25

Skuamoz KHDAK nde Potansiyel moleküler hedefler: PI3K yolak değişiklikleri

- Pan-PI3K inhibitörü Buparlisib 1. ve 2. seri tedavide değerlendirildi^{1,2}
 - Klinik çalışmalar, primer sonlanım noktasını ve güvenlik profilindeki başarısızlık nedeniyle sonlandırıldı ^{1,2}

Study	Development phase in squamous NSCLC	Line	Primary endpoint	Clinical trial registry
BASALT-1 ¹	II	≥2nd	PFS	NCT01297491
BASALT-2 ^{2,3}	Ib	1st	MTD / DLT	NCT01820325
BASALT-3 ^{2,3}	II	2nd	DLT / PFS	NCT01911325

1. Vansteenkiste JF et al. *J Thorac Oncol* 2015;10:1319–27;

2. Adjei AA et al. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):abstr e20522; 3. ClinicalTrials.gov

Gelişimsel yolları hedeflemek: SOX2

- SOX2, akciğer dokusu gelişimi sırasında eksprese edilen bir onkogendir ^{1,2}

SOX2 amplifikasyonu Skuamoz KHDAK nde **%21** görülür. Hücre proliferasyon, devamlılığı ve büyümesinde rolü vardır³

Transkripsiyonel hücre fonksiyonundaki rolü nedeniyle direkt SOX2 yi hedeflemek zor³

SOX2 gen amplifikasyonu ve artmış protein ekspresyonu Skuamoz KHDAK nde **iyi prognozla** ilişkilidir⁴

1. Shtivelman E et al. *Oncotarget* 2014;5:1392–433;

2. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2012;489:519–25;

3. Bass AJ et al. *Nat Genet* 2009;41:1238–42;

4. Wilbertz T et al. *Mod Pathol* 2011;24:944–53

Skuamoz KHDAK nde Potansiyel moleküler hedefler: PARP

- PARPs DNA tamir yolağının bileşenidir ¹
- PARP1 platine cevaplı DNA hasar proteini olarak tanımlanmıştır¹
- PARP inhibitörleri bu amaçla platinli kemoterapilerle çalışılmıştır²

1. Cheng H et al. *Carcinogenesis* 2013;34:739–49;

2. Ramalingam S et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(Suppl 5):S4, abs 8

Skuamoz KHDAK nde Potansiyel moleküler hedefler: CDK4/6

RB1 cyclin D/CDK4 kompleks tarafından fosforile edilir; RB1 mutasyonları skuamoz KHDAK nde %7 görülür ¹

Palbociclib Faz 2 sonuçlarında cevap oranları anlamlı çıkmadı-ASCO 2017

Drug	Squamous NSCLC only	Planned time	Planned N	Primary endpoint	Clinical trial registry
Palbociclib²					
Palbociclib (CDK4/6+)	Y	2nd	42	ORR	NCT02785939
Palbociclib + PD-0325901 (KRAS mutant)	N	No standard curative / palliative measures	139	Safety	NCT02022982
Abemaciclib²					
Abemaciclib + BSC vs erlotinib + BSC	N	3rd	550	PFS / OS	NCT02152631
Abemaciclib vs docetaxel	Y	2nd	150	PFS	NCT02450539
Abemaciclib + pembrolizumab	N	≥2nd	75	Safety	NCT02779751
Abemaciclib (brain metastasis)	N	NR	247	CR / PR	NCT02308020

1. Shtivelman E et al. *Oncotarget* 2014;51:1392-1433; 2. ClinicalTrials.gov
2. Edelman MJ, et al. Abstract 9056. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 2-6, 2017; Chicago.

KISACA

- Skuamoz KHDAK nde rolü olan onkojenik sürücüler:
 - FGFR1 amplifikasyonları
 - DDR2 mutasyonları
 - PIK3CA mutasyonları
 - CDK4/6 amplifikasyonları
- Bu onkojenik sürücülerle ilgili tedavilerde olumlu sonuçlar henüz saptanmadı.
- Ayrıca güncel tedavi çalışmaları EGFR yolağı, PARP inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

SONUÇ

- Unresectabl/Metastatik KHDAK nde tümörler farklı özellikler gösterir
- Adenokanserde tedavi seçiminde EGFR-ALK-ROS1-BRAF mut.ları bakılmalı
- Skuamoz hücreli KHDAK nde sigara içmemiş-küçük bx-mikst patoloji de Adenokanser mutasyonları bakılması önerilir
- Tedavi sonrası gelişen mutasyonlar yada yeni sürücü genlerin kazanılması nedeniyle 2. biyopsi yapılması önerilir
- Hedefe yönelik pek çok moleküller hala geliştirilmekte.

TEŞEKKÜRLER